

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Stefan Clemens)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der Anti-VEGF Behandlung des
Makulaödems beim retinalen Venenverschluss**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2014

vorgelegt von:
Anna Michalak
geb. am 26.8.1981
in Stettin, Polen

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Rainer Biffar, Greifswald
1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Stefan Clemens
2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Burkhard Wiechens
Ort, Raum: Greifswald, Augenklinik Seminarraum
Tag der Disputation: 26.03.2015

1. EINLEITUNG	11
1.1. Einleitung	11
1.2. Literaturübersicht	12
1.2.1. Epidemiologie	12
1.2.2. Einteilung der Verschlüsse	12
1.2.3. Klinisches Bild	14
1.2.4. Visus-Verlauf und Prognose	16
1.2.5. Komplikationen	16
1.2.6. Risikofaktoren	19
1.2.7. Ätiologie und Pathogenese	23
1.2.8. Diagnostik	26
1.2.9. Therapie	30
1.2.9.1. Systemische Therapie	30
1.2.9.1.1. Hämodilution	30
1.2.9.1.2. Andere Rheologika (Troloxerutin, Pentoxifyllin)	31
1.2.9.1.3. Antikoagulation (Cumarin, Heparin, ASS, Ticlopidin), Fibrinolyse (Streptokinase, Urokinase, rtPA)	32
1.2.9.1.4. Systemische Kortikosteroide	33
1.2.9.2. Lokale Therapie: Lasertherapie, chirurgische Verfahren, medikamentöse intravitreale Therapie	33
1.2.9.2.1. Laserkoagulationstherapie	33
1.2.9.2.2. Chirurgische Verfahren	35
Arteriovenöse Dissektion	35
Radiäre Optikusneurotomie	35
Laser induzierte chorioretinale venöse Anastomose	36
Intravitreale Lyse-substanzen; Retinale Endovasale Lysetherapie	36
Pars-plana-Vitrektomie	36
1.2.9.2.3. Medikamentöse intravitreale Therapie	37
1.2.9.2.3.1. VEGF-Inhibitoren	37
Bevacizumab	39
Ranibizumab	40
Aflibercept als neue Medikamentenmöglichkeit	41

1.2.9.2.3.2. Glukokortikoide: Triamcinolon, Dexamethason	41
1.2.9.2.3.2. Kombinationstherapie	43
2. PATIENTEN UND BEHANDLUNGSMETHODEN	44
2.1. Patienten.....	44
2.2. Baseline Untersuchung	45
2.3. Therapieregime	46
2.4. Die Unterteilung der Befunde nach Patientengruppen	47
2.5. Ein- und Ausschlusskriterien	48
2.6. Literaturrecherchemethode	48
2.7. Statistische Auswertung.....	49
3. ERGEBNISSE.....	51
3.1. Visusentwicklung nach der Therapie.....	51
3.2. Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie.....	52
3.3. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie in zwei Altersgruppen.....	53
3.4. Netzhautdicke vor und nach der Therapie in zwei Altersgruppen.....	56
3.5. Visusentwicklung nach der Therapie abhängig vom Visus bei Erstvorstellung.....	57
3.6. Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie im Abhängigkeit vom Visus bei Erstvorstellung.....	58
3.7. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie in Abhängigkeit von der Netzhautdicke bei Erstvorstellung.....	59
3.8. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie in Bezug auf die Anamnesedauer.....	61
3.9. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie hinsichtlich der Geschlechtsverteilung.....	62

3.10. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie bei Patienten mit Zentralenvenenverschluss (ZVV) und mit Astvenenverschluss (VAV).....	63
3.11. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie bei Patienten mit vorheriger Einnahme von Blutverdünnern	64
3.12. Visusentwicklung, Reduktion der Netzhautdicke und Laserkoagulationsnotwendigkeit nach der Therapie bei den Patienten mit unterschiedlicher Anzahl von Injektionen.....	65
3.13. Visusentwicklung nach der Hämodilutionstherapie	67
3.14. Risikofaktoren.....	68
3.14.1. Glaukom und Okuläre Hypertension (OHT)	69
3.14.2. Hämatokrit	69
3.14.3. Lipide	71
3.14.4. Arterielle Hypertonie	72
4. DISKUSSION.....	74
4.1. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie.....	74
4.2. Risikofaktoren bei Patienten mit RVV; Prognostische Faktoren unter Berücksichtigung der Therapie	75
4.2.1. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie hinsichtlich des Alters.....	75
4.2.2. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke im Abhängigkeit vom Visus und Netzhautdicke bei der Erstvorstellung.....	75
4.2.3. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie in Bezug auf die Anamnesedauer.....	76
4.2.4. Visusentwicklung hinsichtlich der Geschlechtsverteilung	77
4.2.5. Visusentwicklung hinsichtlich der Verschlusslokalisation (VAV, ZVV).....	77
4.2.6. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie hinsichtlich der vorherigen Einnahme von Blutverdünnern.....	78
4.2.7. Unterschiedliche Anzahl der Injektionen, Lasertherapie-Notwendigkeit.....	79
4.2.8. Hämodilutionstherapie.....	79
4.2.9. Häufigkeit von lokalen Risiken: Glaukom/ Okuläre Hypertension (OHT).....	80
4.2.10. Häufigkeit von allgemeinen Risiken:.....	81

Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Koronare Herzkrankheit	81
4.2.11. Visusentwicklung nach der Therapie bei Patienten mit besser reguliertem Blutdruck oder ohne Hypertonie und bei Patienten mit ungenügend reguliertem Blutdruck	82
5. ZUSAMMENFASSUNG	84
5.1. Wirkung der Anti-VEGF Therapie	84
5.1. Internistische Betrachtungsweise.....	85
6. BIBLIOGRAFIE.....	86
Danksagung	95
Eidesstattliche Erklärung.....	96

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
Anti-VEGF	<i>eng.</i> Anti-Vascular Endothelial Growth Factor; Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor
Arterielle HT	Arterielle Hypertonie
ASS	Acetylsalicylsäure
A/V	<i>eng.</i> Arteriovenöse Kreuzungen
AVD	Arteriovenöse Dissektion
BCVA	<i>eng.</i> Best Corrected Visual Acuity; Bestkorrigierter Visus
BRVO	<i>eng.</i> Branch Retinal Vein Occlusion, Venenastverschluss (VAV)
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschland
CRT	<i>eng.</i> Central Retinal Thickness; Zentrale Makuladicke
CRVO	<i>eng.</i> Central Retinal Vein Occlusion, Zentralvenenverschluss (ZVV)
C-W-H	<i>eng.</i> Cotton-Wool-Herde; Nervenfaserinfarkte
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Epo	Erythropoetin
ERG	Ektroretinogramm
et al.	<i>lat.</i> et alii (Maskulinum), et aliae (Femininum), et alia (Neutrum); „und andere“ Autoren
ET-1	Endothelin-1
Etc.	<i>lat.</i> et cetera; „und so weiter“
FAG	Fluoreszenzangiographie
FGF	<i>eng.</i> Fibroblast Growth Factor; Fibroblasten Wachstumsfaktor
FVL	Faktor-V-Leiden-Mutation
GRID	Gittermuster; Gitterförmige Laserkoagulation
HAES	Hydroxyethylstärke
HCRVO	<i>eng.</i> Hemicentral Retinale Vein Occlusion; Hemizentralenvenenverschluss
HDL	<i>eng.</i> High Density Lipoprotein
Hemi-ZVV	Hemi-Zentralvenenverschluss
HIF	<i>eng.</i> Hypoxia-Inducible Factor
Hkt	Hämatokrit; Anteil der Erythrozyten am Volumen des Blutes
Hs-CRP	Hochsensitive-C-Reaktives Protein

IL	Interleukin
ILM	<i>eng.</i> Internal Limiting Membrane; Innere Grenzmembran
i.v.	intravenös
IVI	Intravitreale Injektion
IVOM	Intravitreale operative Medikamentengabe
KHK	Koronare Herzkrankheit
L-CRA	Laser induzierte chorioretinale venöse Anastomose
LDL	<i>eng.</i> Low Density Lipoprotein
MCP	<i>eng.</i> Monocyte Chemoattractant Protein
Me	Median
mg/d	Milligramm pro Tag (<i>eng.</i> day)
MI	Myokardinfarkt
n	Gruppengröße; Stichprobengröße
NV	Neovaskularisationen
OCT	<i>eng.</i> Optical Coherence Tomography; Optische Kohärenztomografie
OHT	Okuläre Hypertonie
PCK	Proteinkinase-C-Inhibitoren
PD	Papillendurchmesser
PDGF	<i>eng.</i> Platelet-Derived Growth Factor; Thrombozytärer Wachstumsfaktor
PEDF	<i>eng.</i> Pigment Epithelium Derived Factor; vom Pigment Epithelium abstammender Wachstumsfaktor
PlGF	<i>eng.</i> Placental Growth Factor; Plazentaler Wachstumsfaktor
PpV	Pars-plana-Vitrektomie
PRP	Prophylaktische Panretinale Photokoagulation
p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit; Signifikanzwert
RAA	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAPD	Relativer Afferenter Pupillendefekt
RON	Radiäre Optikusneurotomie
RPE	Retinales Pigmentepithel
rs	Spearman's Rangkorrelationskoeffizient
rt-PA	<i>eng.</i> recombinant tissue-type Plasminogen Activator; rekombinate Gewebsplasminogenaktivator

RVO	<i>eng.</i> Retinal Vein Occlusion, Retinale Venenverschlüsse (RVV)
RVV	Retinale Venenverschlüsse
SCATTER	Streuung, betrifft Laserkoagulation der Netzhaut
Laser	
SD	<i>eng.</i> Standard Deviation; Standardabweichung
SD-OCT	Spectral Domain - Optische Kohärenztomografie
Sek	Sekunde
si-RNA	<i>eng.</i> Small interference Ribonucleic acid; Ribonukleinsäure
Tac	Triamcinolon
TD-OCT	Time Domain - Optische Kohärenztomografie
TG	Triacylglyceride (Triglyceride)
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
VAV	Venenastverschluss
VEGF	<i>eng.</i> Vascular Endothelial Growth Factor; Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VFQ-25	25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire
ZVV	Zentralvenenverschluss
X	Mittelwert; das arithmetische Mittel

STUDIEN

Beaver-Dam-Eye-Studie	<i>eng.</i> Beaver-Dam-Eye-Study
Blue-Mountain-Eye-Studie	<i>eng.</i> Blue-Mountain-Eye-Study
BVOS	<i>eng.</i> Branch Vein Occlusion Study
BRAVO-Studie	<i>eng.</i> Branch Retinal Vein Occlusion Study
CATT-Studie	<i>eng.</i> Comparison of AMD Treatment Trials
COPERNICUS	<i>eng.</i> COntrolled Phase III Evaluation of Repeated iNtravitreal administration of <i>eng.</i> VEGF Trap-Eye In Central retinal vein occlusion: Utility and Safety Study
CRUISE-Studie	<i>eng.</i> Central Retinal OcclUsIon Study
CVOS	<i>eng.</i> Central Vein Occlusion Study
CRVOS	<i>eng.</i> Central Retinal Vein Occlusion Study
DRCR.net-Studie	<i>eng.</i> Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Study
ETDRS	<i>eng.</i> Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GALILEO-Studie	<i>eng.</i> General Assessment Limiting InfilLtration of Exudates in central retinal vein Occlusion with VEGF Trap-Eye
GENEVA-Studie	<i>eng.</i> Global Evaluation of implaNtable dExamethasone in retinal Vein occlusion with macular edema
PACORES	<i>eng.</i> Pan American COllaborative REtina Study
RAVE-Studie	Rubeosis Anti-VEGF Study
ROCC-Studie	<i>eng.</i> Randomized study comparing Ranibizumab to sham in patients with macular edema secondary to central Retinal vein OCCLUSION Study
ROLF-Studie	<i>eng.</i> Retinal VEin Occlusion and Low-dose Fibrinolyse Study
SCORE-Studie	<i>eng.</i> Standard care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion Study

1. EINLEITUNG

1.1. Einleitung

Die durchschnittliche Lebenserwartung der Menschen ist in den letzten Jahrzehnten gestiegen. Gleichzeitig erhöht sich das Risiko, kardiovaskuläre und altersbedingte Erkrankungen zu entwickeln.

Retinale Venenverschlüsse (RVV) stellen die zweithäufigste retinale vaskuläre Erkrankung bei Menschen über 50 Jahre dar; sie gehören zu den altersbedingten Krankheiten. Es ist davon auszugehen, dass sich mit steigender Lebenserwartung die Ophthalmologen zukünftig immer häufiger diesem Krankheitsbild stellen müssen. Präzisere, nicht invasive Diagnostik, sowie Therapieoptionen für die Patienten müssen gefunden werden.

Die Folgen eines retinalen Venenverschlusses können Makulaödem und/oder proliferative Veränderungen sein, wobei das Makulaödem primär zur Visusminderung oder zum Visusverlust führt. Die Lebensqualität der Betroffenen kann dadurch drastisch beeinträchtigt werden.

Das Makulaödem entsteht durch eine Flüssigkeitsansammlung im zentralen Netzhautbereich (Makula). Dieser Flüssigkeitszufluss wird hervorgerufen durch den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke, der durch die Zerstörung der Tight-Junctions der Kapillaren und Sekretion von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) zustande kommt.

Zum ersten Mal wurde das klinische Bild eines retinalen Venenverschlusses als „Apoplexia retinae“ vom deutschen Ophthalmologen T. Liebreich, 1855, beschrieben. Erste Beschreibungen der pathophysiologischen Veränderungen der Erkrankung stammen von J. Michel, 1878, und seitdem wurden zahlreiche Therapieansätze zur Beeinflussung des Spontanverlaufs untersucht. Derzeit steht den Medizinern eine große Auswahl von Medikamenten zu Verfügung, die den natürlichen Krankheitsverlauf modifizieren, sowie den Sehverlust vermeiden können. Dazu gehört eine moderne Therapie mit Antikörpern gegen die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (Anti-VEGF, Anti-Vascular Endothelial Growth Factor), die seit wenigen Jahren einen potenziellen neuen Behandlungsansatz darstellen.

1.2. Literaturübersicht

1.2.1. Epidemiologie

RVV werden nach der diabetischen Retinopathie als die zweithäufigste vaskuläre retinale Krankheit genannt (1, 4, 5, 7, 8, 12, 16, 21, 24, 28, 29, 30, 31, 35, 37, 40, 41, 49, 54, 56, 57, 58, 65, 66, 70, 76, 77, 81, 86, 87, 92). Weltweit leiden insgesamt 16,4 Millionen Menschen unter RVV (20, 66, 76, 81); ca. 520 RVV pro eine Million Menschen (4, 12, 66): 440 Venenastverschlüsse (VAV) und 80 Zentralvenenverschlüsse (ZVV) (4, 66).

Venöse Verschlüsse können in jedem Alter auftreten (3, 14). Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 60.-70. Lebensjahr (3,75, 81, 86, 89). Das Alter zeigt eine höhere Assoziation mit RVV (51, 52, 61, 81, 87) und stellt bei RVV den wichtigsten Risikofaktor dar (88).

Die Prävalenz der RVV beträgt 0,3-3,7% der Bevölkerung (3). Die Blue-Mountain-Eye-Studie zeigt, dass vor dem 60. Lebensjahr 0,7% und nach dem 80. Lebensjahr 4,6% der Bevölkerung von RVV betroffen ist (4, 11, 15, 23, 81, 87, 92). Das Risiko für das Auftreten der Erkrankung am zweiten Auge beträgt 5-12% (3, 61, 86, 87) und am gleichen Auge 2% innerhalb von 5 Jahren (86).

Die Beaver-Dam-Eye-Studie zeigte eine höhere, jedoch nicht signifikant höhere, Inzidenz bei Asiaten und Spaniern im Vergleich zu den Kaukasiern (20, 66). Nach der Blue-Mountain-Eye-Studie gibt es keine Unterschiede im Auftreten von RVV zwischen den Rassen (20, 23). Männer sind genauso wie Frauen betroffen (3, 4, 19, 20, 23, 61, 66, 76, 86, 87); allerdings sind es unter dem 50. Lebensjahr vor allem Männer (87).

1.2.2. Einteilung der Verschlüsse

Klassischerweise sind Retinale Venenverschlüsse (RVV) nach der Ausdehnung und Lokalisation des Verschlussgebietes in Zentralevenenverschlüsse (ZVV), Hemizentralvenenverschlüsse (Hemi-ZVV) oder in Venenastverschlüsse (VAV) eingeteilt. VAV können den größeren Venenast oder in ca. 17% der Fälle, den kleineren, makulären Venenast betreffen (61).

Venenastverschlüsse kommen 3 bis 5 mal häufiger als die Zentralevenenverschlüsse vor, sind aber von der Visusprognose her günstiger. Die geschätzte Prävalenz von VAV beträgt 0,6 bis 1,6% (23, 31) und bei ZVV 0,1 bis 0,4% (1). Die genaue Zahl des Auftretens von

Astvenenverschlüssen ist jedoch nicht bekannt, da die Patienten häufig nur bei einer Makulabeteiligung einen Visusabfall erleiden und dann den Arzt aufsuchen (10). Jiri Rehak et al. haben gezeigt, dass Venenastverschlüsse in 66% der Fälle den temporalen superioren retinalen Venenast betreffen, in 22-43% der Fälle den temporalen inferioren Venenast und ganz selten die nasalen Äste, die die beiden nasalen Netzhautquadranten versorgen (7). Den superioren temporalen Quadranten als häufigste Verschlusslokalisation bestätigen auch andere Literaturangaben (19, 23). Diese Verschlüsse sind auch zumeist symptomatisch, weil es in diesen Fällen aufgrund der Lokalisation zu einem ausgeprägteren Makulaödem kommt (23). Die Verschlüsse in den nasalen Quadranten der Netzhaut führen selten zu einer Symptomatik (Blutungen) und aus diesem Grund werden sie eher als Zufallsbefund diagnostiziert (7, 89).

Bei Zentralebenenverschlüssen ist die ganze Netzhautfläche betroffen. Bei ca. 20% der Bevölkerung teilt sich die zentrale Vene innerhalb des Sehnervs vor Gefäßabgang in zwei Stammvenen (45, 86). Wenn eine davon betroffen ist, wird die obere oder untere Netzhauthälfte bis in die Mitte von Blutungen bedeckt. Es handelt sich dann um einen Hemizentralvenenverschluss (Hemi-ZVV). Ältere Literaturangaben klassifizieren den Hemi-ZVV als VAV. Hayreh et al. weisen auf eine gleiche Pathogenese des ZVV und des Hemi-ZVV hin (7). Die Unterscheidung zwischen VAV und Hemi-ZVV ist aufgrund der klinischen Zeichen, des Ansprechens auf die Behandlung, sowie der Visusprognose von großer Relevanz. Aufgrund der vergleichbaren Visusprognose und Komplikationsrate der ZVV und Hemi-ZVV gehört der Hemizentralvenenverschluss zu den Zentralvenenverschlüssen.

Eine weitere wichtige Unterteilung der retinalen Venenverschlüsse kann angiographisch durchgeführt werden und erfolgt nach dem Ischämiegrad in den nicht-ischämischen und den in 20% vorkommenden, prognostisch ungünstigeren, ischämischen Verschlusstyp (2, 3, 4, 21, 87, 100). Die Unterscheidung zwischen den beiden Formen sowie Einschätzung vom Ausmaß der ischämischen Areale ist nur mittels der Fluoreszenzangiographie möglich. Je größer der nicht perfundierte Netzhautbereich, umso schlechter ist die Visusprognose und umso höher das Neovaskularisationsrisiko (Neubildung von Gefäßen). Zentralvenenverschlüsse werden dann als ischämisch bezeichnet, wenn die Bereiche mit Kapillarenverlust über 10 PD (Papillendurchmesser) und bei Astvenenverschlüssen über 5 PD groß sind (86, 87). Margagal fand bei einem Ischämieindex von 50% ein höheres Neovaskularisationsrisiko (87). Bei 40% der ischämischen VAV entstehen innerhalb der ersten 6-12 Monate Gefäßneubildungen und bei 60%

davon führen sie zu einer Glaskörpereinblutung (3). Bei 45% der unbehandelten ischämischen ZVV kommt es durch eine Rubeosis iridis zu einem sekundären Glaukom (3), davon 23% innerhalb der ersten 15 Monate (4). In der akuten Phase des Verschlusses ist die Angiographie jedoch nicht aussagekräftig, weil die Blutungen ischämische Bereiche bedecken können.

Vom indeterminaten Typ des Verschlusses spricht man, wenn die Unterscheidung zwischen beiden Typen - meist aufgrund der massiven Blutungen - schwer bestimmbar ist (87).

Bei jüngeren Patienten wird eine papillophlebitische Form des Verschlusses häufig beobachtet. Die Veränderungen treten vor allem um Papillen herum und kaum in der Peripherie auf. In diesem Fall werden inflammatorische Faktoren diskutiert (4, 21, 87).

1.2.3. Klinisches Bild

Distal von den Verschlussstelle finden sich stark geschlängelte, dilatierte Venen mit multiplen, intraretinalen, flammenförmigen Blutungen entlang der Nervenfasern und oftmals weißgelbliche, unscharf begrenzte, „baumwollartige“ Flecken, so genannten Cotton-Wool-Herde. Es bildet sich ein „the blood and thunder fundus“ (42). Im Zentrum der Netzhaut, in der Makula, zeigt sich häufig ein Ödem. Oft kommt es zu einer Schwellung und Hyperämie des Sehnervkopfes mit streifenförmigen Blutungen am Rand (4). Die Blutungen imponieren vor allem im Papillenbereich mit abnehmender Anzahl bis in die Peripherie (87). Bei ausgeprägtem Befund kann es sogar zur präpapillären vitrealen Blutung kommen (87). Tiefere Netzhautblutungen entstehen meistens im Rhaphebereich temporal der Makula. Cotton-Wool-Herde entstehen durch Axoplasmastau der Nervenfaserschicht durch Kapillarverschlüsse und widerspiegeln somit Mikroinfarkte. Sie können die Ischämie der Netzhaut verstärken.

Die ersten drei Monate des Verschlusses werden als akute Phase bezeichnet. Dann geht die Erkrankung in die intermediäre Phase über und nach einem Jahr in einen chronischen Zustand. Der Krankheitsverlauf variiert stark. Der Visus kann sich vollständig erholen oder es kann zur schmerzhaften Erblindung kommen (85). Netzhautblutungen können sich in den ersten Monaten resorbieren, die Cotton-Wool-Herde zeigen eine Rückbildung, Venen werden weniger gestaut und geschlängelt, verlieren ihre Transparenz. Die Arterien im Verschlussbereich können im Verlauf atrophisch erscheinen (86, 87). Um die Mikrozirkulation zu verbessern, bilden sich in

der chronischen Phase Kollateralkreisläufe. Oft sind die optikoziliaren Shuntgefäße am Rand des Sehnervenkopfes sichtbar (3). Ein chronisch bestehendes Makulaödem kann zur Pigmentepitheldegeneration im Foveabereich führen. Eine Degeneration der Fotorezeptoren in diesem Bereich ist mit einer schlechteren Visusprognose assoziiert. Spät zu erkennen sind harte Exsudate oder eine seröse retinale Abhebung (87). Es kann sich auch eine sekundäre epiretinale Gliose entwickeln (3, 87). Sehr selten wurde auch von der Entstehung einer vitreomakulären Traktion als RVV- und besonders VAV-Komplikation berichtet (56), bzw. bei VAV kann auch im Verschlussgebiet ein sekundäres Makroaneurysma auftreten (87).

Der Schweregrad der Verschluss-Symptomatik hängt vor allem von der Lokalisation, sowie vom Typ und Ausmaß des Verschlusses ab. Der Visus ist sehr variabel und vom Bestehen des Ödems (2, 4, 16, 26, 29, 30, 31, 34, 35, 37, 40, 43,44, 46, 48, 52, 55, 64, 70, 80, 84, 88) beziehungsweise der Ischämie im Makulabereich abhängig (1, 16, 20, 29, 30, 31, 35, 64). Meistens ist schon der Visus bei der ersten Vorstellung bei den Patienten mit ZVV deutlich reduziert (66, 68). Durch eine Restitutio ad integrum kann in Augen ohne Ödem oder Ischämie wieder ein voller Visus erreicht werden (3, 10). Die Patienten mit Makulaödem berichteten über wellenförmigen Linien, die sogenannten Metamorphopsien, über einen Gesichtsfelddefekt im Zentrum des Sehens oder über Verschwommensehen. Zur irreversiblen Visuserabsetzung kommt es bei länger bestehendem Makulaödem und makulären Blutungen oder durch ischämische Schädigung mit Verlust des Kapillarbett im Makulabereich. Ophthalmoskopisch sind retinale Pigmentepithelatrophen oder Narben im fovealen Bereich zu sehen. Zu den okulären Ischämie-Zeichen gehören: Neu wachsende pathologische Gefäße auf der Iris (Rubeosis iridis) oder im Kammerwinkel, die erst mittels Gonioskopie sichtbar sein können. Ophthalmoskopisch sind für eine Ischämie zahlreiche (über 10) Cotton-Wool-Herde (61), tiefe retinale Blutungen (89) oder Neovaskularisationen typisch. Entscheidend sind funktionelle Untersuchungen, wie Visusbestimmung, Untersuchung von Pupillenreaktionen auf einen relativen afferenten Pupillendefekt (20, 61) und Elektroretinogramm (ERG) (2). Hayreh spricht von 97% Spezifität und 80% Sensitivität der afferenten Pupillen-Störung beim ischämischen Typ des Verschlusses. 90% der Patienten mit ischämischem Zentralvenenverschluss weisen bei der ersten augenärztlichen Vorstellung eine Sehschärfe von $\leq 0,1$ auf (1, 42, 61). Das Elektroretinogramm präsentiert eine reduzierte B-Welle und A/B-Amplitude (20). ERG und RAPD sollen in 97% deutlich verändert sein (100). Die Perimetrie zeigt eine periphere Depression.

1.2.4. Visus-Verlauf und Prognose

Die Patienten mit akuten RVV empfinden aufgrund der reduzierten retinalen Durchblutung eine schmerzlose Sehstörung (50). Der Visus beträgt in der Regel zwischen 0,1 und 0,5. Es kommt zu einer Minderung der Lesefähigkeit, zu Verschwommensehen und schwarzen Punkten oder ‚Flusen‘ vor den Augen. Die Beschwerden entwickeln sich nicht sofort, wie bei arteriellen retinalen Verschlüssen, sondern über mehrere Tage, häufig innerhalb von drei Wochen (10, 87). Oft berichten die Patienten über ein schlechteres morgendliches Sehvermögen mit einer Besserung im Laufe des Tages (82, 86, 87). Ursächlich ist die durch den Blutstau in der horizontalen Lagerung beim Schlafen beeinträchtigte Drainage (10). Physiologisch kommt es in der Nacht zur nächtlichen venösen Drucksteigerung und zum Abfall des arteriellen Blutdruckes. In aufrechter Position ist die Drainage normal und der Visus kann sich sogar komplett erholen (87).

Die BRVO-Studie zeigt, dass 50% der unbehandelten Patienten mit Venenastverschluss die Sehschärfe von 0,5 erreichte. Visusverschlechterung wurde bei 20% notiert und bei 25% lag der Visus unter 0,1 (4). 5-15% der Patienten mit VAV entwickeln ein Makulaödem innerhalb des ersten Jahres (4, 8). Demgegenüber weist der größere Teil der Patienten mit ZVV ein Makulaödem schon bei der ersten Vorstellung beim Augenarzt auf (66). Nach Michels und Gass liegt ein VAV am Partnerauge bei 10% der Fälle vor. Querschnittsstudien der Bevölkerungsdaten berichten von 5% bilateraler Entstehung von VAV. 30% Patienten mit einem makulären-VAV erreichen den Endvisus von oder über 0,5 und haben damit eine ähnliche Prognose wie die VAV Patienten (61). Es wird darauf hingewiesen, dass der schlechtere Visus oft mit Ischämie der Makula, sowie mit tiefen Blutungen im Foveabereich verbunden ist (18).

Zu den prognostisch bekannten Faktoren gehören Ausgangsvisus (7, 61), Ausmaß der Ischämie (61), Tortuositas vasorum, extensive Blutungen, sowie Dauer der Manifestation (3). Prognostisch günstig sind: Initial gute Sehschärfe, fehlende foveale Blutungen, fehlende makuläre Ischämie, Visusergebnis nach der ersten Injektion, kürzere Makulaödemdauer, junges Alter (1).

1.2.5. Komplikationen

Die Hauptursache für eine Visusminderung bei dem nicht-ischämischen Typ des Verschlusses ist die Entstehung eines Makulaödems. Dagegen ist bei dem ischämischen, seltenen Typ, die

Makulaischämie entscheidend. Das Makulaödem kann bei beiden Formen entstehen. Die Reduzierung des Ödems bei der ischämischen Verschlussform führt aber zu keiner Visusverbesserung, weil die makulären, gegen ischämische Destruktion sehr empfindlichen Ganglien durch die Ischämie irreversibel geschädigt sind (2). Eine Makulaischämie ist für eine schlechtere Visuserholung prognostisch signifikant (4). In der CRVO-Studie beträgt die Konversionsrate in den ersten 4 Monaten der Verschlussdauer 15% (3, 4). Lattanzio et al. berichten, dass eine Konversion vom nicht-ischämischen in einen ischämischen Typ nach 3 Jahren bis zu 34% auftreten kann (1, 3, 9, 66, 76). Die Störung der Mikrozirkulation und das fehlende Gleichgewicht zwischen Zufluss und Abfluss des Blutes resultiert in einer Entstehung von Ischämie (87).

Bei einem ischämischen ZVV ist in der Regel das vordere Segment betroffen. Eine Rubeosis iridis kann bei 19% der ZVV innerhalb des ersten halben Jahres auftreten (1), oft aber schon innerhalb der ersten 3 Monate, was zu einem neovaskulären Glaukom, dem sogenannten „100-Tage-Glaukom“, führt (3, 81, 86). Bei der Größe des Ischämieareals zwischen 10 und 29 PD beträgt das Risiko für eine Rubeosis 19% und bei der Größe von 75 PD 52% (3). Das Glaukom ist eine der schwersten Komplikationen der retinalen Verschlüsse (91). Die Gefäßneubildungen im Kammerwinkel entstehen bei 6-12% der Fälle ohne Pupillarsaumbeteiligung. Im Gegensatz zum ZVV kommt es zur Bildung von Rubeosis beim VAV sehr selten und wenn das der Fall ist, tritt es erst nach Jahren auf (3). Häufiger entstehen dagegen die präretinalen Neovaskularisationen bei den VAV; sogar bei 36% der Patienten mit Ischämie von 5 PD (7). Der Anfangsvisus, sowie der Endvisus ist bei dem nicht-ischämischen Typ signifikant besser, als bei dem ischämischen Typ, bei welchem die fehlende Netzhautdurchblutung zur Entstehung einer Neovaskularisation führt (1, 2). Diese Gefäße sind strukturell mangelhaft und dadurch sehr fragil im Vergleich zu den normalen reifen Gefäßen (35). Aus diesen fragilen Strukturen in der Netzhaut oder auf dem Sehnervkopf kann es schnell bluten, es entstehen Glaskörpereinblutungen. Im Krankheitsverlauf kann es zu fibrovaskulären Veränderungen und einschließlich einer traktiven Netzhautablösung kommen (5, 35).

Die einschlägige Fachliteratur zeigt eine niedrigere Lebensqualität der Patienten mit retinalen Venenverschlüssen (23). Awdeh et al. befragte die von Venenastverschluss betroffenen Patienten mittels VFQ-25 (25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire) und zeigte eine visusgebundene Verringerung der Lebensqualität in verschiedenen Bereichen, wie Autofahren oder soziale Aktivität (65). Die Beschwerden sind nachvollziehbar, obwohl sie nicht

immer so schwerwiegend sind wie bei Patienten mit Zentralvenenverschluss, altersbedingter Makuladegeneration, Schwachsichtigkeit oder diabetischer Retinopathie (64).

Deramo et al. befragten mittels des gleichen Fragebogens (VFQ-25) die Patienten mit Zentralvenenverschluss und teilen mit, dass diese Patienten mehr Schwierigkeiten im täglichen Leben haben. Die Einschränkungen betreffen besonders den Fernvisus und Bereiche wie Selbständigkeit, Autofahren und allgemeine Gesundheit (65).

Darüber hinaus leiden die Patienten mit retinalen Venenverschlüssen oft an mehreren kardiovaskulären Krankheiten und ihre Lebenserwartung ist vermutlich dadurch verkürzt (23); Sie haben eine zweifach erhöhte Mortalität zwischen dem 43. und 69. Lebensjahr (3, 61, 86). Es ist umstritten, ob die Patienten mit RVV ein größeres Risiko für einen Schlaganfall oder kardiovaskuläre Erkrankungen als Patienten im gleichen Alter ohne diese Erkrankung haben (66). Die Blue-Mountain-Eye-Studie bestätigt einen Zusammenhang zwischen RVV und den erhöhten vaskulären – zerebralen sowie kardialen – Ursachen des Todes (23). Die Rate der zerebrovaskulären Ereignisse ist bei Patienten mit RVV doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe (14). Cheung N. et al. weisen auf eine Korrelation mit kardiovaskulären Erkrankungen hin (60). Demgegenüber untersuchen Werther et al. 4500 Patienten mit RVV und verglichen sie mit einer Kontrollgruppe. Dabei hat sich erwiesen, dass die Rate der Myokardinfarkte ähnlich hoch bei Patienten mit und ohne RVV ist.

Darüber hinaus berichtet Rubinstein von Patienten mit 10-jähriger Beobachtungszeit. Es ergibt sich aus dieser Studie, dass die Lebenserwartung bei den Patienten mit RVV im Vergleich zu einer ähnlichen Altersgruppe nicht verkürzt ist, aber die vaskuläre Todesursache bei Patienten mit RVV doppelt so häufig vorkommt (96). Werther et al. analysierten 4500 Patienten mit RVV und 13500 Patienten der Kontrollgruppe. Diese Analyse zeigt das vergleichbare Vorkommen von Myokardinfarkt in beiden Gruppen und das signifikant höhere Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen bei den Patienten mit VAV. Bei den Patienten mit ZVV konnte wahrscheinlich aufgrund der geringeren Patientenzahl keine Signifikanz gezeigt werden (14).

Zusammenfassend begründet die Literatur-Analyse von Mirshahi et al., dass die Behandlung von systemischen Ursachen bei den venösen retinalen Verschlüssen die Prognose quo ad vitam positiv beeinflusst (10).

1.2.6. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für die Entstehung der RVV sind eher den arteriellen Risikofaktoren ähnlich, weniger den venösen systemischen Risikofaktoren (6, 20). Die Prävalenz von systemischen venösen Verschlüssen bei Patienten mit VAV beträgt höchstens 3% (6). Typischerweise leiden die Patienten mit RVV an Arteriosklerose, arterieller Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus sowie Hyper- und Dyslipidämie (1, 4, 5, 7, 8, 17, 42, 57, 58, 60, 64, 70, 75, 76, 77, 79, 81, 89, 90). Es wird geschätzt, dass Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren 3 bis 5 mal häufiger an RVV erkranken. Diese Patienten konvertieren häufiger zur ischämischen Form des Verschlusses (2, 61, 87). 90% der RVV kommen bei Patienten in einem Alter von über 50 Jahren vor, die zumindest ein kardiovaskuläres Risiko haben (4). 32-70% der Patienten mit venösem Verschluss leiden an arterieller Hypertonie (61). Hypertonie wird oft in erster Linie als wichtigster Risikofaktor genannt (20, 23). Unregulierte oder vor kurzem diagnostizierte arterielle Hypertonie ist ein häufiger Befund bei den Patienten mit akutem RVV und vor allem bei den Patienten mit VAV (4, 98). Kardiovaskuläre und zerebrale Ereignisse kommen häufiger bei Patienten mit ZVV vor (4, 23). Des Weiteren wurde postuliert, dass zu den wichtigsten Prädiktoren für die Entstehung von RVV erhöhte Blutdruckwerte sowie lokale Gefäßveränderungen der Netzhaut wie generalisierte Verengungen der Arterien und die arteriovenöse Einkerbung als Zeichen der chronischen Hypertonie sind (23, 75, 98). Besonders eine fokale Verengung der Arteriolen war in die Beaver-Dam-Eye-Studie stark mit VAV assoziiert (19). Auch andere Autoren finden, dass solche Abnormalitäten der Arteriolen, wie fokale Verengungen der Arterien oder arteriovenöse Einkerbungen ein wichtiges Zeichen bei RVV darstellen (19, 23, 60, 74, 98). Es wird publiziert, dass Patienten mit erhöhtem Blutdruck, Adipositas, Dyslipidämie und Insulinresistenz, also dem so genannten Metabolischen Syndrom, signifikant häufiger lokale Veränderungen der Arteriolen aufweisen (74). Darüber hinaus weisen fokale arterielle Verengungen, retinale Blutungen, Mikroaneurysmen und Cotton-Wool-Herde auf vorübergehende Veränderungen des Blutdrucks hin (98). Zusammenfassend wurden retinale Verengungen der Arteriolen als frühes Zeichen der Hypertonie angenommen (98). Dennoch wird postuliert, dass diese lokalen Gefäßpathologien ein Marker für Schlaganfallrisiko und erhöhte Mortalität darstellen (15). Erhöhte Blutdruckwerte sind ein Marker für ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen (97, 99).

Diabetes mellitus tritt häufiger bei ZVV als bei VAV auf (4, 20) und ist dann generell prognostisch ungünstig. Es ist zu bemerken, dass manche Studien einen geringeren Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus aufweisen (20, 42). Des Weiteren kommt die Hyperlipidämie bis 50% bei älteren Patienten vor. Cheung et al. berichten über Hypertriglyceridämie und renale Dysfunktion als Risikofaktoren für RVV. In der Beaver-Dam-Eye-Studie haben Patienten mit erhöhten Kreatininwerten ein RVV-Risikovo von 60%. Obwohl der Mechanismus unklar ist, wird ein eventueller hypertensiver Schaden diskutiert (60). Cheung et al. weisen auch auf die Korrelation der Patienten mit RVV mit einfacher Ausbildung hin. Die Frage wurde mit dem niedrigeren sozioökonomischen Status und häufigerem Vorkommen der unkontrollierten kardiovaskulären Erkrankungen erklärt (60). Darüber hinaus werden zahlreiche weitere Risikofaktoren in der Literatur beschrieben, wie z.B. Nikotinabusus (4, 19, 21, 23), erhöhter Body-Mass-Index (4, 19, 23), sowie das von manchen Autoren postulierte Schlafapnoe-Syndrom (4, 6) oder die Migräne (42). Außerdem wird oft in den Studien die Rolle des Antiphospholipid-Syndroms und der Hyperhomocysteinämie diskutiert (3, 4, 7, 17, 20, 23, 54, 60, 73, 77, 79, 86, 87, 88). Der erhöhte Homocysteinspiegel korreliert mit erniedrigten Vitamin B6- und Folsäure-Blutspiegel, die mit erhöhten thromboembolischen Ereignissen, sowie mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind (73, 77). Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva bei Frauen wird nicht von allen Autoren als Risikofaktor bewertet und bleibt nach wie vor umstritten (4, 10, 21). Koizumi et al. fanden Östrogene als negative Assoziation für RVV (90). In der Beaver-Dam-Eye-Studie hatten Frauen unter Hormonersatztherapie keine Anzeichen von retinalem Venenverschluss (19). Es scheint, dass die Fortsetzung der hormonalen Ersatztherapie bei den Frauen mit RVV nicht mit dem erhöhten Wiederauftreten verbunden ist (76). Trotz dieser Beobachtungen wird bei den Patientinnen mit RVV eine weitere Einnahme von Kontrazeptiva zurückhaltend empfohlen (76). Glueck et al. empfehlen eine Thrombophiliediagnostik bei den Frauen, bei denen sich die RVV unter der hormonalen Therapie entwickelt hat (73). Weitere Medikamente, wie Diuretika, Sympathomimetika und Antipsychotika wurden in der Literatur bei jüngeren Patienten erwähnt (21). Die Medikamente können zur Dehydratation, zum Hämatokritanstieg und zur Thrombophilie führen (21) und damit die Entstehung von RVV begünstigen. In einem Bericht wird über Entstehung eines ZVV im Zusammenhang mit einer Behandlung der Akne mit Isotretinoin (Vitamine A) informiert (47). Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen RVV und hohen Hämatokritwerten, die sich in einer Hyperviskosität des Blutes manifestieren. (7, 10, 23, 30, 42, 51, 53, 77, 94). Eine höhere Viskosität des Blutes steigt logarithmisch bei langsamem Blutfluss, erhöhter

Erythrozytenaggregation und bei verminderter Verformbarkeit der Erythrozyten (87). Die Netzhautmikrozirkulation wird dadurch deutlich verschlechtert. Die Viskosität des Blutes ist vor allem vom Hämatokrit und Plasmafibrinogen abhängig (7, 30). Bei 1% der Patienten mit RVV werden myeloproliferative Krankheiten wie Leukämie, Polyzythämie und Makroglobulinämie diagnostiziert (4, 20, 42, 76, 86, 88). Bei diesen Erkrankungen steigt der Plasmaproteinspiegel und dadurch kommt es zur Blutviskositätserhöhung und Hämatokritsteigerung, die als Hyperviskositätssyndrom bezeichnet werden (86).

In der Fachliteratur wird das höhere Alter des Patienten als prädikativer Faktor für schlechtere Visusergebnisse angegeben. Die Patienten leiden öfter an mehreren vaskulären Erkrankungen und unter anderem ist die Arteriosklerose fortgeschritten. Bei Patienten unter 50 Jahren ist generell die Visusprognose deutlich günstiger (4, 20, 44, 87), häufiger leiden sie an der nicht-ischämischen Form des Verschlusses (4, 20). Auch wenn sich doch ein Makulaödem oder Neovaskularisationen bei jüngeren Patienten entwickeln, ist die Prognose günstiger als bei älteren Patienten. Die Ausgangssehschärfe bei den Patienten unter 50 Jahren spielt keine große Rolle; ca. 42% der Behandelten erreichen einen Visus von 0,4 oder darüber (87).

Bei den Patienten unter 50 Jahren, ohne kardiovaskuläre Risiken, spielt eine Hyperkoagulabilität eine wichtige pathogene Rolle (5, 21). Die Hypertonie kommt nur in 30% in Frage, bis zu 9% der Patienten leiden an Diabetes mellitus (87). In erster Linie ist bei den jüngeren Patienten der Ausschluss von möglichen Koagulationsstörungen und der Thrombophilie empfehlenswert.

Es herrscht in der Literatur kein Konsens, ob die hämatologischen Erkrankungen die Venenverschlüsse verursachen können, oder ob sie nur Kofaktoren sind (6, 7). Zwei Metaanalysen zeigten, dass die Faktor-V-Leiden-(FVL)-Mutation das RVV Risiko um 50-60% erhöht. Andere Defizite, wie Prothrombin G21201A, sowie Antithrombin und Protein C oder S, sind mit RVV nicht verbunden, obwohl der Zusammenhang der häufigsten koagulativen Erkrankungen, APC-Resistenz mit Entstehung der RVV in der Literatur analysiert wurde (10). Biancardi et al. postulieren, dass die hereditären thrombophilen Anomalien keine Risikofaktoren für RVV sind (11). Drei Mutationen, Faktor-V-Leiden (Faktor 1691A), Prothrombin 20120A und MTHFR 677TT (homozygous methylenetetrahydrofolate reductase) wurden bei den Patienten mit retinalen Venenverschlüssen untersucht und mit der Kontrollgruppe verglichen. Die Ergebnisse beweisen, dass das Risiko für RVV nicht signifikant höher ist, als bei den Patienten aus der Gruppe, bei denen drei Mutationen bekannt waren. Diesbezüglich empfehlen Biancardi et al. bei den Patienten mit RVV kein Routine-Screening hinsichtlich von Mutationen (11). Hierzu warnt ebenso Karia N. vor Routine-Screening der Thrombophilien, weil viele

Studienergebnisse vermuten lassen, dass es keinen Zusammenhang bei der Entwicklung zwischen ZVV und Thrombophilie, wie FVL oder Antithrombin III und Protein C oder S Mangel gibt (20). Das Problem ist mit schwankenden physiologischen Konzentrationen der natürlichen Antikoagulantien zu erklären. Es sollten mindestens zwei separate Proben gemessen und die Anomalitäten noch mit der dritten Probe bestätigt werden. Die meisten Studien führten nur eine einzige Messung durch (20). Rehak et al. konnten keine Korrelation zwischen dem Vorkommen der RVV und FVL-Mutation bei den jüngeren Patienten feststellen. Demgegenüber existierte die Korrelation bei den Patienten ohne übliche vaskuläre Risikofaktoren unabhängig vom Alter. Diesbezüglich wird doch empfohlen, die Mutation des Faktors-V-Leiden altersunabhängig bei allen Patienten mit RVV ohne andere Risikofaktoren zu untersuchen (17). Von den hämodynamischen Faktoren wird zusätzlich bei den jungen Patienten die Dehydratation als ein Auslösfaktor genannt (87). Ganz selten wird von einer drohenden Form des Verschlusses berichtet. Diese Form kommt ganz selten vor und kann sich zurückbilden oder einen vollständigen Verschluss entwickeln (88). Die Patienten berichten morgens über Verschwommensehen. Funduskopisch sind bei dieser Form eine leichte Tortuositas der Venolen und eine kleinere Anzahl der Blutungen zu beobachten.

Bei der Entstehung von Venenokklusionen stellen lokale Faktoren einen sehr wichtigen Aspekt dar. Bei ZVV ist es das Offenwinkelglaukom (4, 12, 19, 20, 22, 23, 42, 57, 58, 77, 79, 86, 87, 90, 91) oder die okuläre Hypertonie (1, 3, 19, 20, 22, 23, 53, 54, 77, 88, 90, 91). In den Studien von Barnett et al. kommt es zu RVV häufiger bei den Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck; das ist aber nicht statistisch signifikant (22).

Es wird nachgewiesen, dass es im Fall von beiden Krankheiten – Glaukom und RVV – zu erhöhten Spiegeln von VEGF, Erythropoetin, HIF-1 α und ET-1 kommt (6). Alle diese Substanzen können zu Vasokonstriktion sowie Schwächung der Retina-Blut-Schranke führen. Beim Glaukom diffundieren die Substanzen von gefensterter Choroidea bis zum Sehnervenkopf. Die beiden Krankheiten verbindet die Tatsache, dass bei beiden Erkrankungen erhöhter Augeninnendruck, primäre vaskuläre Dysregulation und das Schlafapnoe-Syndrom eine Rolle spielen.

Der ständige Druck des erhöhten Augeninnendrucks auf die Lamina cribrosa kann eine Deformation hervorrufen und dadurch den Blutabfluss verhindern und eine Stase prädisponieren (4, 42, 90). Es wird behauptet, dass das glaukominduzierte Durchbiegen der Lamina cribrosa den Blutfluss auf die Weise ändert, dass Schäden am Endothel entstehen, was schließlich eine

Thrombose fördert (12, 20). Dieser Mechanismus würde bedeuten, dass es im Endstadium des Glaukoms zum RVV aufgrund der mechanischen Veränderungen der Lamina cribrosa kommt, was aber nicht der Fall ist. Die RVV entwickeln sich in der Frühphase des Glaukoms (91).

Es gibt keine Cup-to-Disk-Ratio-Assoziation (90, 91). Es handelt sich eher um ein frühes alles oder nichts Gesetz, was auf zirkulatorische Auffälligkeiten schließen lässt (104).

Aufgrund des erhöhten Risikos der Entstehung von RVV am zweiten Augen ist die Diagnostik des Glaukoms bei allen Patienten mit ZVV von wichtiger prophylaktischer Bedeutung (61, 86).

Es wird diskutiert, ob die Augendrucksenkung therapeutisch beim Verschluss zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation in der Netzhaut führt. Diesbezüglich herrscht in der Literatur kein Konsens (87). Hayreh weist darauf hin, dass es keine wissenschaftliche Begründung für die drucksenkende Therapie beim ZVV gibt, weil sie die retinale Blutfließeigenschaft nicht verbessern kann (100). Demgegenüber konnte eine experimentelle Arbeit von Noergaard MH et al. positive Ergebnisse, im Sinne der Erhöhung der Sauerstoffspannung im VAV-Bereich nach der Anwendung der Dorzolamid-Augentropfen bei VAV nachweisen (78). Dies kann auch ein Epiphänomen wie bei lokaler Carboanhydrasehemmung sein, wo ein Neuroprotektionseffekt durch Kapillardilatation diskutiert wird (wie bei Dorzolamid, Trusopt).

Zu anderen lokalen Faktoren gehören auch retinale Vaskulitiden (3, 4, 42, 66, 77, 88) wie Morbus Behecet, Sarkoidose, Wegener-Granulomatose, Polyarteriitis nodosa, oder Goodpasture Syndrom. Diese treten besonders bei den Patienten unter 50 Jahren auf (4, 20, 76). In der Fachliteratur wurde auch eine kurze axiale Länge des Augapfels (Hypermetropie) als Risikofaktor erwähnt (23, 68, 87). Die Abnormalitäten des Sehnervenkopfes wie Drusen oder Papillenschwellung, können in seltenen Fällen auch den Blutabfluss vermindern und Einfluss auf die Entstehung der ZVV haben (87). Hierbei ist aber wichtig zu betonen, dass eine kleine Papille kein Risikofaktor ist (87).

Genetische Faktoren werden selten in Erwägung gezogen. Es gibt wenige Nachweise über ein familiäres Vorkommen der Krankheit und eine Stellungnahme zu diesem Aspekt sollte in weiteren Studien geklärt werden.

1.2.7. Ätiologie und Pathogenese

Die arteriosklerotisch veränderten Gefäße stellen eine Hauptvoraussetzung für die Entstehung eines retinalen Venenverschlusses dar. Die meisten Autoren bezeichnen die Arteriosklerose als

Hauptursache des Verschlusses bei den älteren Patienten. Die Arteriosklerose führt zu einer Verdickung und Versteifung der Arterie (5, 6, 7, 10, 12, 53, 76), die auf die im Bereich der Papille darunter kreuzende dünnwandige Vene drückt und dadurch den retinalen Blutabfluss hemmt. Daraus resultiert das typische Krankheitsbild vom Venenverschluss (14, 15, 60, 61, 62, 88).

Bei den Astvenenverschlüssen kommt es zum Verschluss an den arteriovenösen (A/V) Kreuzungen irgendwo in der Netzhaut. Beide kreuzende Gefäße haben eine gemeinsame Adventitia – was noch den Verschlussprozess vereinfacht (3, 4, 6, 7, 11, 12, 19, 28, 41, 54, 88). Die erste Beschreibung des Zusammenhangs zwischen den arteriovenösen Kreuzungen und dem VAV kommt von Koyanagi, 1928 (7). VAV entstehen meistens in den temporalen Bereichen der Netzhaut, was durch das Vorkommen von häufigeren A/V-Kreuzungen in diesem Bereich zu erklären ist (8, 19).

Die Untersuchung von Jefferies zeigte keine venöse Kompression auf die Arterie auf (7). Höchstens 60% der A/V-Kreuzungen ohne VAV hat eine Arterie anterior zur Vene (7). Dennoch weisen Zhao et al. bei 99% der 106 untersuchten Augen eine anteriore Lage der Arterie an der A/V-Kreuzung nach (7); Duker und Brown sogar bei 100% der 26 untersuchten Patienten (7).

Beim Zentralvenenverschluss ist der Schwachpunkt in Höhe der Lamina cribrosa, wo der Verschluss entsteht. Mit dem Alter wird das Kollagen als Gewebe der Lamina cribrosa dicker und steifer, was eine Kompression der Gefäßwand verursachen kann. Einen zusätzlichen Faktor stellt eine arteriosklerotisch verdickte Arterie dar, die die gleiche Adventitia mit der Vene teilt (77, 89). Der Verschluss kann direkt an der Lamina cribrosa oder posterior, dem Sehnerv entlang, lokalisiert sein (3, 4, 11, 20, 54, 82, 88, 89, 90). Bei dem nicht-ischämischen Typ kommt es häufiger zum Verschluss posterior der Lamina cribrosa, was die Kollateralenentstehung und damit bessere Netzhautperfusion ermöglicht (4, 20, 90).

Distal zu der arteriovenösen Kreuzungsstelle oder Lamina cribrosa kommt es zu einer Blutabflussminderung und dadurch zu massiven Turbulenzen mit letztendlich resultierender Blutstauung. Sekundär kann ein Thrombus entstehen (4, 5, 6, 10, 20, 60, 77). Eine gemeinsame Adventitia kann diesen Prozess verstärken (6). In der angiographischen Darstellung sind an kreuzenden arteriovenösen Stellen deutlich verengte Venen unter der verdickten Arterie, sowie Blutflussturbulenzen zu sehen (6). Ein solcher turbulenter Blutfluss wurde von Christoffersen und Larsen bei der Angiographie-Untersuchung von 250 Patienten nachgewiesen (7). Typisch in dieser Situation ist ein verlangsamter Blutfluss ohne kompletten Thrombus, der die Vene ganz

okkludiert (90). Die Theorie, dass die venösen Wandveränderungen, Proliferation von Endothel und die Venenverengung sekundär zum venösen Thrombus führen, wurde nicht bestätigt (6).

Das Makulaödem wird durch einen Flüssigkeitsstrom an den retinalen Gefäßen in das retinale Gewebe hervorgerufen. Es kommt zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke (26, 27, 37, 39, 55, 67, 72, 86, 87, 101), welche schon von Sinclair und Gragoudas im Jahr 1979 analysiert wurde (87). Die Erhöhung des venösen und intrakapillären Druckes mit Verlangsamung des arteriellen Blutflusses führt zur Extravasation von seröser Flüssigkeit, Entstehung der Blutungen und zu einer großen Menge von Kapillarschäden (5), sowie zur Präsenz von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF), Interleukinen (IL-6) und Prostaglandinen (26). Bei der Beschädigung der Verbindungen zwischen Endothelzellen der Kapillaren, der sogenannten Tight-Junctions, kommt es zur erhöhten Gefäßdurchlässigkeit, Durchtritt einer Flüssigkeit und daraus folgend zum Makulaödem. Eine erhöhte Konzentration von VEGF und IL-6 korreliert mit der Schwere des Makulaödems (35). Die vermehrte Expression des Wachstumsfaktors VEGF ist Folge der Minderperfusion, die aus dem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke resultiert (Kaur et al., 2008). Die Steigerung des Ödems führt zum erhöhten interstitiellen Druck, als dessen Folge ein Kapillarverlust entsteht (5, 12). Bei massiven Verschlüssen entstehen mehrere ischämische Areale, die die Wachstumsfaktoren, vor allem VEGF, massiv freisetzen. Es wurde in der Literatur nachgewiesen, dass es beim ZVV zur höchsten VEGF-Konzentration im Glaskörper im Vergleich zu anderen retinalen vaskulären Erkrankungen kommt (16, 102). VEGF wird von Zellen des retinalen Pigmentepithels, endothelialen Zellen, Müller Zellen und von anderen okulären Geweben (20), vor allem aber von hypoxischen Neuronen und Gliazellen produziert (95). Die erhöhte Konzentration von VEGF führt zur Permeabilitätserhöhung der Gefäße und dadurch zur Entwicklung eines zystoiden Makulaödems (16, 27, 34, 39, 43, 55, 57, 58, 67, 72, 86, 101), sowie zur Entstehung von neuen pathologischen Gefäßen (3, 20). Die Korrelation zwischen der VEGF-Konzentration im Kammerwasser und der Neovaskularisation auf der Iris wurde von Boyd et al. nachgewiesen (20).

In der Literatur wird oft ein Thrombophilie-Screening bei den Patienten, die unter 45 Jahre alt sind, erörtert. In der täglichen klinischen Praxis sehen wir solche jungen Patienten ohne nachweisbare Risiken sehr selten. Fraenkel et al. sind überzeugt, dass bei den jüngeren Patienten ohne arteriosklerotische Veränderungen, vasokonstriktive Mechanismen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des Verschlusses spielen. Schon Daiker (1977) und Platz (1978) deuten an, dass ein Angiospasmus bei jüngeren Leuten für RVV verantwortlich ist (94).

Vasoaktive Substanzen, wie Endothelin-1 werden durch arteriitische Endothelien produziert. Arteriovenöse Kreuzungen können dann eine Verbreitung von vasoaktiven Substanzen von Arterie zur Vene begünstigen und eine Vasokonstriktion auslösen (6). Bei den Patienten mit primärer vaskulären Dysregulation, vor allem jüngeren Patienten, wird eine große Menge von Endothelin-1 produziert. Der vasokonstriktive Mechanismus kann auch die Frage erklären, warum besonders bei den jüngeren Patienten der venöse Verschluss reversibel ist.

Bei älteren Patienten, bei denen der Arterioskleroseprozess die Hauptrolle bei der Verschlussentwicklung spielt, konnten auch erhöhte Endothelin-1-Spiegel nachgewiesen werden. Endothelin-1 wird durch Endothel sowie hypoxische Gewebe in der Verschlussumgebung produziert (6). Es sollte auch betont werden, dass in der Angiographie niemals eine total verschlossene Vene zu sehen ist. Das spricht dafür, dass die primäre Ursache nicht der Thrombus, sondern eine Verengung der Vene durch den Druck einer arteriosklerotischen Arterie auf die Vene und zusätzliche wirkende vasokonstruktive Substanzen, wie Endothelin-1, ist.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAA-System) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von RVV, weil es in Zusammenhang mit der Vasokonstriktion der retinalen Gefäßsysteme und an der Regulation des Augeninnendrucks beteiligt ist. Die lokalen Komponenten des RAA-Systems beeinflussen die Proliferation, die Angiogenese, Entzündungsreaktionen und stimulieren die Entstehung des Wachstumsfaktors (75).

1.2.8. Diagnostik

Nach den Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) sollten bei jeder ophthalmologischen Untersuchung der beste korrigierte Visus, Augeninnendruckmessung, Spaltlampenuntersuchung bei nicht erweiterter Pupille, Fundusuntersuchung in medikamentöser Mydriasis beider Augen, sowie eine Netzhautschichtendarstellung mittels einer optischen Kohärenztomografie (Spectral Domein OCT) durchgeführt werden (13, 81). Eine Fluoreszenzangiographie, also Darstellung der retinalen Gefäße mit einem Farbstoff, ein Gesichtsfeld, eine Gonioskopie (Kammerwinkeldarstellung) oder eine Prüfung der Pupillenreaktionen können zusätzliche Informationen erbringen (3). Ebenso kann eine Elektoretinographie optional durchgeführt werden, spielt aber in der klinischen Praxis keine Rolle.

Mittels Spaltlampe werden die vorderen Augenabschnitte beurteilt, besonders der Pupillarsaum, an dem zuerst eine Rubeosis iridis bei einem ischämischen Verschluss entstehen kann. Die Gonioskopie ermöglicht die Feststellung von Gefäßneubildungen im Kammerwinkel (4). Die Perimetrie kann Hinweise auf die mögliche ischämische Veränderungen der Netzhaut (periphere Ausfälle) geben und ist besonders bei der Glaukomdiagnostik des Partnerauges bei RVV wichtig (87, 100). Die Sehschärfe testet die Funktion der Fovea, so dass in Wirklichkeit nur das Gesichtsfeld eine Auskunft über die Funktion der gesamten Netzhaut geben kann (100).

Die optische Kohärenztomographie ist ein Abbildungsverfahren, bei dem eine Schichtdarstellung der Netzhaut durch Lichtreflektion im Infrarotbereich angefertigt werden kann. Es wird routinemässig zur Makuladiagnostik bei Venenverschlüssen verwendet (3). Die OCT-Untersuchung, die eine praktische Bedeutung seit dem Jahr 1955 notiert, ermöglicht die qualitative und quantitative Einschätzung retinaler Dicke, sowie eine exakte Lokalisation der Flüssigkeitsansammlung (41, 68, 85). Die hochauflösenden Aufnahmen ermöglichen die Unterscheidung von Rezeptoren, Körnerschicht, Pigmentepithel, Choriokapillaren. Die Nichtinvasivität stellt den Hauptvorteil dieser Untersuchung dar. Der Ischämiegrad kann nicht durch das OCT festgestellt werden.

Die Makulabeurteilung mittels OCT ist eine unerlässliche Methode, um eine Therapie mit VEGF-Inhibitoren zu indizieren. Sie wird vor der Therapie und im Verlauf zur Beurteilung der zentralen Netzhautdicken eingesetzt.

Derzeit wird bei der Durchführung der intravitrealen Therapie vor allem die Spectral-Domain (SD)-OCT vor Time-Domain (TD)-OCT favorisiert (13). Die SD-OCT ermöglicht eine präzise und hochdifferenzierte Beurteilung der Netzhautmorphologie (13). Es kann eine genaue Darstellung der Flüssigkeitsansammlung subretinal oder innerhalb der Netzhautschichten vorgenommen werden. Bei den chronischen RVV kann auch eine Atrophie der Netzhautschichten resultieren (13). Verschiedene Studien betonen die Rolle der Morphologie als einen prognostischen Faktor für den Visusverlauf. Hierzu wird die Rolle der Integrität der äußeren retinalen Segmente (Fotorezeptorenschicht) für den Visusoutcome diskutiert (46, 80). Eine endgültige visuelle Prognose ist von der Integrität der externen Grenzmembran mit den inneren und äußeren Segmenten der Photorezeptoren (4, 13, 28), sowie vom Volumen der intraretinalen Zysten abhängig (28). Hyperreflektive Punkte im OCT können, besonders in den äußeren Schichten, auf einen entzündlichen Prozess deuten, was ein Marker für die Aktivität ist (4).

Bei der Diagnostik eines retinalen Venenverschlusses ist eine Fluoreszenzangiographie nicht in jedem Fall erforderlich. Im akuten Verschlussstadium ist diese Untersuchung nicht sinnvoll, da Blockaden durch Blutungen keine Netzhaut-Beurteilung ermöglichen. Erst wenn das Ausmaß von retinalen Blutungen geringer wird, kann die Angiographie eine Aussage treffen (13). Ungefähr 4 bis 6 Wochen nach Blutungsresorption ist die Untersuchung am aussagekräftigsten (86). Mittels Angiographie wird die Größe der avaskulären Zone im Foveabereich und Schwere des Makulaödems dargestellt (10). Die betroffene Vene zeigt eine verzögerte Füllung in der venösen und oft in der arterio-venösen Phase. Im Verschlussgebiet zeigen sich unterschiedlich große hypofluoreszente Areale, die durch intra- sowie präretinale Blutungen entstehen (85). Verschlussene Kapillaren sind durch eine Minderperfusion auch hypofluoreszent. Bei einem Makulaödem ist eine deutliche Hyperfluoreszenz durch Leckage im Zentrum der Netzhaut zu sehen.

Retinale Verschlüsse sind multifaktoriell bedingt und stellen ein interdisziplinäres Problem dar, so dass oft eine Zusammenarbeit mit den Internisten erforderlich ist. Von Bedeutung ist daher eine umfangreiche Anamnese der kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen. So besteht die Basisdiagnostik in einer 24-stündigen Blutdruckmessung, einem Elektrokardiogramm und einer Blutbildkontrolle mit Lipidprofil und Blutzuckermessung (nüchtern) (10, 54, 61, 81). Oft wird auch die Messung des Homocysteinspiegels empfohlen (10). Die Indikation für die Thrombophiliediagnostik besteht bei allen Patienten unter 45 Jahren und unabhängig vom Alter bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren oder bei bilateralen Venenverschlüssen, die bei positiver Thrombose- oder Familienanamnese durchgeführt werden (1, 10). Eine Bildgebung wie MRT, CT, etc. ist nur bei Verdacht auf zerebrale Geschehen, wie Gefäßanomalien oder Raumforderung, erforderlich (87). Auch eine Farb-Duplex-Sonographie der hirnversorgenden Arterien ist nicht nötig, da die Patienten mit venösen retinalen Verschlüssen nur das altersbedingte Risiko der allgemeinen Bevölkerung im Hinblick auf die Carotisstenose haben (10). Durch direkte Untersuchungen der Carotiden mittels Ultraschall und koronare sowie peripherere Durchblutung mittels Brust-Computertomographie und Knöchel-Arm-Index konnte keine Assoziation mit Atherosclerosis festgestellt werden (60). Ohne entsprechenden Verdacht ist eine Herzechokardiografie nicht sinnvoll (61).

Eine entzündliche Ätiologie der RVV wird oft diskutiert. Einen äußerst empfindlichen Indikator für entzündliche Prozesse stellt das C-reaktive Protein (CRP) dar. Normale CRP-Werte schließen das Vorhandensein chronischer Entzündungen im Körper nicht aus. Starke Assoziation zwischen

erhöhten CRP und kardiovaskulären Erkrankungen stellt ein Zusammenhang mit retinalen Venenverschlüssen dar (92). Der CRP-Wert besitzt im Niedrigbereich sogenannte hochsensitive (hs-) CRP. Lee et al. weisen auf deutlich erhöhte hs-CRP bei den RVV Patienten hin (92). Es wurde auch von dieser Arbeitsgruppe empfohlen, hs-CRP als Routineuntersuchung durchzuführen.

Bei allen Patienten sollten nach dem Verschlussereignis ophthalmologische Kontrollen monatlich für die ersten sechs Monate erfolgen (3) und dann jeden zweiten Monat innerhalb des ersten Jahres (4). Bei Visus von 0,5 und besser dürfen die Kontrollen primär jeden zweiten Monat erfolgen (3). Bei den Patienten mit Visus $<0,1$ sind im zweiten Halbjahr weiter monatliche Kontrollen erforderlich, danach alle 3-6 Monate (3). Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sich bei jeder Verschlechterung sofort in der ophthalmologischen Sprechstunde vorstellen sollten.

Untersuchungsparameter: Visus und zentrale Netzhautdicke

Bei den Gefäßverschlüssen kommt es zu einer bedeutenden Erhöhung des VEGF-Spiegels, der Permeabilität der Gefäße mit anschließender Entstehung des Makulaödems.

Die zwei wichtigsten Parameter bei der wiederholten Anti-VEGF-Therapie stellen die zentrale Netzhautdicke (CRT, Central Retinal Thickness) und die Morphologie im parafovealen Bereich dar (13, 18). Die zentrale Netzhautdicke bildet der Abstand zwischen der inneren Grenzmembran und dem retinalen Pigmentepithel. Es wird angenommen, dass die normale CRT $170\mu\text{m} \pm 18\mu\text{m}$ beträgt (18). Zu weiteren OCT-Parametern, die den Zusammenhang mit einer Sehschärfe aufzeigen, gehört die Grenze zwischen den inneren und äußeren Photorezeptoren und der Membrana limitans externa (13). Die OCT-Parameter korrelieren mit anderen retinalen Untersuchungen, die nicht routinemäßig durchgeführt werden, wie z. B. Mikroperimetrie und multifokales Elektretinogramm (13). Ein großer Nachteil des OCT ist die fehlende Möglichkeit der Einschätzung der Netzhautischämie. Dazu muss eine Fluoreszenzangiographie (FAG) durchgeführt werden. Bei dieser Untersuchung wird intravenös ein Fluoreszenzfarbstoff (Fluorescein) appliziert, der gleich nach der Eingabe mit dem Blutstrom über die A. ophthalmica in das retinale und choroideale Gefäßnetz einfließt. Dadurch kann die Integrität der Blut-Retina-Schranke dargestellt werden (85). Es handelt sich um eine invasive Untersuchung, da Fluorescein eine Gelbfärbung der Haut und des Urins des Patienten, sowie Übelkeit und allergische Reaktionen wie Hautjucken, Hautausschlag, Herz-Kreislauf- und Atem-Störungen bis

zum anaphylaktischen Schock mit Todesfolge hervorrufen kann. Die Patienten müssen immer über die Risiken aufgeklärt werden und schriftlich in die Durchführung eingewilligt haben.

1.2.9. Therapie

Das Behandlungskonzept bei RVV besteht aus folgenden Teilen:

- Erkennung und Behandlung ätiologischer Risikofaktoren,
- Verbesserung der Mikrozirkulation und der Fließeigenschaften,
- Behandlung des visusreduzierenden Makulaödems und
- Behandlung der neovaskulären Komplikationen (z.B. rubeotisches Sekundärglaukom).

Derzeit stehen uns mehrere Therapiealternativen zur Verfügung, die in den wissenschaftlichen Publikationen und Studien diskutiert werden, nur eine geringe Anzahl ist evidenzbasiert. Es besteht kein Zweifel, dass bei der Behandlung der Patienten mit RVV in der Behandlung die grundsätzliche Anamneseerhebung und Abklärung der möglichen Risikofaktoren einen hohen Stellenwert hat. Um andere systemische vaskuläre Ereignisse zu vermeiden, sowie um das Konversionsrisiko des nicht-ischämischen Verschlusstyps in eine ischämische Form oder die Entstehung des Verschlusses am Partnerauge zu verhindern, müssen alle neu identifizierten, sowie auch bekannte Risikofaktoren behandelt werden. Ungenügend regulierte oder neu festgestellte arterielle Hypertonie sowie ein Glaukom müssen unbedingt behandelt werden. Auch die Risikofaktoren, wie Nikotinabusus, Adipositas spielen große Rolle. Um einen zentralvenösen Druckanstieg zu vermeiden, ist eine leicht erhöhte Oberkörperhaltung beim Schlafen empfehlenswert (87).

Im Folgenden werden diskutierte Therapieansätze umrissen.

1.2.9.1. Systemische Therapie

1.2.9.1.1. Hämodilution

Durch Senkung des Hämatokrits erreicht man eine Hämodilution, das heißt es kommt zur Erniedrigung der Aggregationstendenz von Erythrozyten und Thrombozyten und einer Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes. Bei den retinalen Venenverschlüssen wird die Viskosität des Blutes durch die verminderte Fließeigenschaft logarithmisch erhöht (61). Die Hämodilution verringert die Viskosität und erzeugt bessere Fließeigenschaften des Blutes und ermöglicht dadurch einen ausreichenden Sauerstoffgehalt in der Netzhaut (61). Demzufolge

wird die Durchblutung des Auges als auch des Gehirns optimiert (94). Im Tierversuch ergibt die isovolämische Hämodilution eine fast 100%-ige retinale Durchblutungsverbesserung (94).

Hämodilution ist eine der ältesten bekannten therapeutischen Maßnahmen bei Behandlung der retinalen Verschlüsse. Die Therapie kann aber den Thrombus nicht beseitigen (61).

Wir unterscheiden zwischen zwei Typen der Hämodilution. Beim ersten hypervolämischen Typ wird nur der Plasmaexpander i.v. gegeben. Beim zweiten isovolämischen Typ wird gleichzeitig zu der Infusion von Plasmaexpander i.v. ein Aderlass durchgeführt, der eine bessere Steuerbarkeit und einen niedrigeren Hämatokrit (Hkt) im Mikrozirkulationsbett ermöglicht. Mehrere Studien weisen die Wirksamkeit der Durchführung der isovolämischen Hämodilution nach (30). Als Basistherapie für akute Venenverschlüsse innerhalb der ersten 8 Wochen wurde ein Hkt von 0,32-0,35 als Ziel angegeben (83, 86). Hämodilution nach dem Freiburger Schema besteht aus dem Aderlass von 500 ml (wenn Hkt > 37%) und der gleichzeitigen Infusion von 500 ml HAES 10% (83). Diese Prozedur sollte nach Hkt alle zwei Tage, bis der Ziel-Hkt von 32-35% erreicht wird, wiederholt werden. Der Therapieerfolg hängt von der Auswahl der Patienten ab, ob sie mit Plasmaexpander und Aderlass behandelt werden müssen (1, 4). Obligatorisch ist vor Therapiebeginn die Bestimmung des Hämatokrits. Yasuda et al. berichten über deutliche Assoziation der RVV mit erhöhten Hkt, unabhängig vom Alter, Geschlecht oder Vorkommen von der Hypertonie (51).

Zu den Kontraindikationen gehören: Herz-, Nieren-, respiratorische Insuffizienz, Anämie, Thrombozytose, hämorrhagische Diathese, Zustand nach Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Wochen, sowie reduzierter Allgemeinzustand. Die Patienten sollen sich während der Therapie keiner übermäßigen körperlichen Anstrengung unterziehen. Der Hausarzt soll auch über die Eisenmangelanämie des behandelten Patienten informiert werden, die ein normaler Zustand nach isovolämischen Hämodilution ist (83). Nach DOG-Empfehlungen ist die Hämodilutionstherapie bei der Verschlussdauer über sechs Wochen, sowie bei kleineren makulären Astvenenverschlüssen nicht sinnvoll. Die DOG empfiehlt, die Hämodilutionstherapie in der ersten akuten 6-Wochenphase durchzuführen (81). Die Arbeitsgruppe vom Coscas et al. sowie die Studie von Glacet-Bernard et al. zeigen, dass die Hämodilutionstherapie nur in der akuten Phase der RVV sinnvoll zu sein scheint (4).

1.2.9.1.2. Andere Rheologika (Troloxerutin, Pentoxifyllin)

Troloxerutin stabilisiert durchlässige Gefäßwände im Kapillarbereich und führt zur Erhöhung der Resistenz der Gefäßwände. Eine kleine randomisierte Studie mit 26 Patienten verglich zwei

Versuchsgruppen mit und ohne Troxerutin-Therapie bei RVV und zeigte bessere Visusergebnisse und eine Reduktion des Makulaödems bei den mit Troxerutin behandelten Patienten. Der Visusanstieg war jedoch nicht signifikant (7).

Positive Berichte über Pentoxifyllin sind schon seit 1977 bekannt (94). Pentoxifyllin senkt die Blutviskosität (10) durch den Einfluss auf die Verformbarkeit der Erythrozyten. Es senkt auch den Plasmafibrinogenspiegel und hat eine gefäßerweiternde Wirkung (86). Die Behandlung damit führt zur Verbesserung der Gewebepерfusion durch Hemmung der Blutgerinnung. Zusätzlich hat Pentoxifyllin eine antiinflammatorische Wirkung durch Freisetzung von Interleukinen, Hemmung von TNF- α und Degranulationshemmung von neutrophilen Granulozyten. Eine randomisierte und kontrollierte Studie bestätigte einen besseren Blutfluss unter täglicher Gabe von 1600 mg (10).

1.2.9.1.3. Antikoagulation (Cumarin, Heparin, ASS, Ticlopidin), Fibrinolyse (Streptokinase, Urokinase, rtPA)

Auch unter längerer Antikoagulationstherapie oder trotz Thrombozytopenie (6) leiden Menschen an retinalen Venenverschlüssen. Es besteht keine Evidenz hinsichtlich einer positiven Wirkung beim Einsatz niedermolekularer Heparine bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen. Im akuten Stadium ist es unter Umständen kontraindiziert (10, 61). Von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft wurde die Therapie mit niedermolekularem Heparin nicht empfohlen (13, 82). Die Beaver-Dam-Eye-Studie weist nach, dass die Einnahme von ASS die Inzidenz der RVV nicht senkt (19). Durch mögliche hämorrhagische Komplikationen ist sie nicht empfehlenswert. Fibrinolyse kann beim frischen Venenverschluss zur Visusbesserung führen. Die ROLF-Studie (Retinal vein Occlusion and Low-dose Fibrinolyse) zeigte bessere Visusergebnisse nach der Thrombolyse mit rt-PA als nach der Hämodilution (82). Aufgrund der hohen Komplikationsrate, einschließlich Todesfall, ist nur eine „low-dose Lyse“ (50mg) systemisch i.v. möglich und nur bei den jüngeren Patienten. Folgende Kontraindikationen müssen beachtet werden: ein AT-III-Mangel, gastrointestinale und zerebrale Blutungen, Operationen in den letzten vier Wochen, Schwangerschaft, Marcumar-Therapie, Aneurysmen, Leberzirrhose, akute Pankreatitis (86).

Eine Wirkung niedermolekularer Heparine konnte bis jetzt nicht genau nachgewiesen werden (79, 81). In einer Studien – Analyse von A. Lazo – Langer et al. konnte eine geringe positive Wirkung bei Heparineinsatz sowohl bei ZVV, als auch bei VAV gesehen werden. Es fehlten jedoch Daten zur Dosierung oder zu zeitlichen Angaben nach dem Verschluss (79).

1.2.9.1.4. Systemische Kortikosteroide

Kortikosteroide stabilisieren die Blut-Retina-Schranke, wirken angiostatisch durch Senkung des VEGF-Spiegels, hemmen die Entzündung durch Abbau von solchen Faktoren, wie IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, was eine Reduktion des Makulaödems begünstigt. Ihr Einsatz bei Venenverschlüssen geht schon auf das Jahr 1955 zurück (86). Die DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft) empfiehlt eine Prednisolonbehandlung bei den Patienten unter 50 Jahren; 1mg/kg Prednisolon für eine Woche, dann Reduzierung über 4 Wochen (81). Relative Einschränkungen der Behandlung sind mögliche systemische Nebenwirkungen, wie Hypertonie, Hyperglykämie, Osteoporose, Nebennierensuppression und iatrogenes Cushing-Syndrom (55). Die lokale intravitreale Kortikosteroide stellt also eine gute alternative Therapieoption dar (siehe unter 1.6.2.3.).

1.2.9.2. Lokale Therapie: Lasertherapie, chirurgische Verfahren, medikamentöse intravitreale Therapie

1.2.9.2.1. Laserkoagulationstherapie

Die Laserkoagulationstherapie ist nach der CRVO-Studie (Central Retinal Vein Occlusion Study) und der BRVO-Studie (Branch Retinal Vein Occlusion Study) noch immer der Goldstandard (1, 28) und die einzige Evidenz basierte Therapie bei der Behandlung der retinalen Venenverschlüssen und deren Komplikationen (3, 34, 39). Insbesondere bei ausgedehnter Netzhautischämie und Neovaskularisationen (NV) mit oder ohne Glaskörpereinblutung ist sie nach wie vor die Standardbehandlung (10). Sie hat ebenfalls in Form einer Grid-Laserkoagulation bei VAV ihre Berechtigung bei Makulaödem.

Die BRVO-Studie (n=139) zeigte bei VAV mit einem Makulaödem und Visus $\leq 0,5$ und 3 bis 18 Monaten Verschlussdauer eine signifikante Besserung um 2 oder mehr Zeilen nach 3 Jahren nach GRID-Koagulation (1, 3, 7, 28, 37). Die Voraussetzungen zur Durchführung von GRID sind intaktes perifoveales Kapillarnetz, keine fovealen Hämorrhagien und eine Verschlussdauer zwischen 3-6 Monaten. Eine Laserbehandlung bei ischämischer Makula ist nicht sinnvoll (52). Bei der GRID-Laserkoagulation werden schwachsichtbare Laserherde von 100 μ m Spotgröße, Intensität von 100mW, eine Expositionszeit von 0,1Sek und Abstand zur Fovea 500-700 μ m eingesetzt (3, 39, 88). Bei makulären Astverschlüssen konnte in der Studie durch GRID-Laserkoagulation kein besserer Visus erreicht werden (61).

Die Laserbehandlung der ischämischen Verschlüsse zeigte bei der BRVO-Studie eine signifikante Hemmung der Entwicklung der Neovaskularisationen von 40% auf 20%. Es kam auch bei den proliferativen Veränderungen zur Verringerung der Glaskörpereinblutungen von 61% auf 29% (3). Bei der peripheren Laserbehandlung der avaskulären Areale verwendet man einen Laserherd in der Größe von 200-500µm im Abstand von einem Herddurchmesser und mit mittlerer Weißfärbung (3).

Im Gegensatz zu der BRVO-Studie beweist die CRVO-Studie keinen signifikanten Visusanstieg nach der GRID-Koagulation bei Makulaödem bei ZVV (1, 3, 4, 5, 12, 20, 25, 39). Nach GRID-Koagulation konnte zwar eine Ödemreduktion erreicht werden, jedoch zeigte sich kein signifikanter Visusanstieg, was angiographisch bestätigt werden konnte (12, 39, 40).

Eine periphere Scatter-Photokoagulation sollte bei papillären und retinalen Neovaskularisationen zur Reduzierung der möglichen Glaskörpereinblutungen durchgeführt werden (1). Zur Vermeidung eines neovaskulären Glaukoms bei ZVV ist eine Panretinale-„fullscatter“-Photokoagulation bei jeder neuen Gefäßbildung im Kammerwinkel oder über zwei Stunden ausgedehnte Rubeosis iridis dringend erforderlich (3, 4, 20, 25). Insgesamt ist es erforderlich, mindestens 1500-2000 helle Herde mit 0,1 Sekunden und 500µm Durchmesser zu applizieren. Laserherde sollen einen Abstand von einem Herddurchmesser voneinander haben. Intraretinale Blutungen dürfen nicht koaguliert werden. Die Behandlung sollte im unteren Quadranten begonnen werden. Eine sofortige Behandlung kann zu einer Regression innerhalb von 1 bis 2 Monaten führen und das Glaukomrisiko bis auf 1% reduzieren (3). Eine frühzeitige prophylaktische Panretinale Laser Photokoagulation sollte nicht durchgeführt werden (1, 42). Eine Ausnahme stellen ausgeprägte ischämische Areale oder eingeschränkter Compliance dar (4). Eine Kombination von VEGF-Hemmern mit gleichzeitiger Laserkoagulation scheint bei der Rückbildung von Neovaskularisationen sinnvoll zu sein, obwohl es keine randomisierte Studie dazu gibt. Beim neovaskulären Glaukom wirkt die kombinierte Behandlung mit Bevacizumab und Photokoagulation deutlich schneller als die alleinige Koagulationstherapie.

Bei fehlender Rückbildung der Rubeosis iridis nach einer Laserkoagulation, beziehungsweise persistierenden Netzhautblutungen oder bei Neovaskularisationsglaukom, ist eine Netzhautkryokoagulation indiziert. Bei ungenügend reguliertem Neovaskularisationsglaukom muss eine Zyklphotokoagulation oder Zyklkryokoagulation durchgeführt werden. Eine zusätzliche Behandlung des Rubeosis iridis stellt die Anti-VEGF-Therapie dar (87).

1.2.9.2.2. Chirurgische Verfahren

Chirurgische Verfahren haben eine direkte Thrombusauflösung und Engstellendekompression als Ziel. Da keine dauerhafte Visussteigerung postoperativ nachweisbar war, sind heute chirurgische Verfahren kaum noch von Bedeutung (3, 16, 18, 20).

Arteriovenöse Dissektion

Die bei den VAV-Patienten verwendete Arteriovenöse Dissektion, AVD (Sheathotomy) zeigten keine therapeutischen Vorteile (1). Der Ansatz, durch Dissektion die gemeinsame Adventitia auf der Ebene der arteriovenösen Kreuzung zu behandeln, wurde von Osterloh und Charles in 1988 eingeführt (4, 86, 103). Sie berichteten über einen Visusanstieg von 4,1 Zeilen (86). Es wurde aber behauptet, dass die Visusverbesserung durch eine verbesserte Sauerstoffversorgung der Netzhaut nach der Vitrektomie verursacht wird (103). Yamamoto et al. verglichen Sheathotomy mit gleichzeitiger Pars-plana-Vitrektomie (PpV) mit nur Pars-plana-Vitrektomie und zeigten keinen Vorzug der kombinierten PpV mit Sheathotomy. Es gibt keine randomisierte Studie zu diesem Thema (86).

Radiäre Optikusneurotomie

Bei ZVV wurde die radiäre Optikusneurotomie (RON) durchgeführt. Durch die Inzision der nasalen Seite des Sehnervs, 2mm in die Tiefe, radiär zum Nerv und parallel zu der Nervenfaserschicht, kommt es zur Dekompression der Vene und Verbesserung des retinalen Abflusses durch Entstehung von optocillären venösen Anastomosen oder retinochoroidalen Shunts (4, 103). Durch Eröffnung des Sklerarings konnten die Gefäße an der Lamina cribrosa entlastet werden (86). Opremack et al. sprechen von einer Visusbesserung bei 92-95% der Patienten aus der Gruppe von 180 Betroffenen (1, 86). Bis jetzt publizierte Daten weisen einen Visusanstieg von 2,5 Zeilen auf (86, 87). Das chirurgische Vorgehen führt zwar zu einer Visusbesserung, es wird jedoch durch die Entstehung postoperativer großer Gesichtsfelddefekte nicht praktiziert (1). Theoretisch könnte es bei diesem Verfahren zu einer Bulbusperforation durch Eröffnung des Sklerarings kommen (103). Hayreh weist auch auf die Gefahr einer Schnittverletzung der Arterie und potentiell Abschneiden der Blutversorgung des Sehnervs mit resultierendem Visusverlust hin. Randomisierte prospektive Studien zeigten keine Vorteile dieser Behandlung bei RVV (4).

Laser induzierte chorioretinale venöse Anastomose

Laser induzierte Chorioretinale venöse Anastomose (L-CRA) zwischen retinaler Vene und choroidalen Gefäßen hat sich als alternativer Abflussweg nicht durchgesetzt, weil es mit vielen Nebenwirkungen, wie Blutungen, als auch sekundäre Entstehung von chorioretinalen Neovaskularisationen assoziiert war (20). Nicht nur durch Laser, sondern zum Beispiel mittels einer Vitrektomie mit spezieller Nahttechnik subretinal werden Anastomosen gebildet (60% erfolgreich). Mehrere Autoren halten diese Technik aufgrund des großen Spektrums von Nebenwirkungen für experimentell (4).

Intravitreale Lyse-substanzen; Retinale Endovasale Lysetherapie

Die Auflösung des Thrombus erfolgt nicht nur durch die systemische Gabe von Lyse-substanzen, sondern auch durch intravitreale und lokale endovasale Applikation. Die Studien über Verwendung von intravitrealen rekombinanten Gewebsplasminogenaktivator (rt-PA) zeigten keine Visusverbesserung (82). Die aber so genannte Retinale Endovasale Lysetherapie (REVL), also direkt gespritztes rt-PA in die gestaute Vene führte bei akutem ZVV zu einer Visusverbesserung (1); jedoch keine bei VAV (7). Diese Therapie ist mit hohen Komplikationsraten verbunden (4, 10, 86).

Pars-plana-Vitrektomie

Pars-plana-Vitrektomie mit Entfernung der inneren Grenzmembran (internal limiting membrane, ILM-Peeling) zeigt verschiedene Ergebnisse (38). Der exakte Prozess der Ödemreduzierung und des Visusanstiegs ist nicht bekannt (4, 7). Viele Autoren betonen die günstig wirkende Rolle der Vitrektomie-Chirurgie in der Sauerstoffversorgung der Netzhaut (20, 56, 84, 87). Durch eine chirurgisch induzierte Glaskörperabhebung mit Peeling der ILM kann sich theoretisch der Sauerstoffgehalt in der Netzhaut deutlich verbessern. Mittels Beseitigung des Glaskörpers werden Zytokine, wie IL-6 und VEGF entfernt (84) und durch Reduzierung der Hypoxie nicht mehr so massiv produziert (6). Vitrektomie ohne Peeling beseitigt nur durch die Glaskörperentfernung die VEGF und andere Zytokine (4).

Theoretisch kann das ILM-Peeling eine Glioseentstehung stimulieren, was zur Kontraktion der Netzhautschichten führt und damit zur Reduzierung der extrazellulären Räume (bessere Blut- und Flüssigkeitssausbreitung von der Retina bis in den Glaskörperaum), sowie zur Beseitigung von VEGF und bessere retinalen Oxygenierung (38, 84). Die Studien von Park und Kim zeigten eine anatomische Besserung innerhalb der ersten 5 Jahre und einen Visusanstieg nach

Vitrektomie mit dem ILM-Peeling bei nicht-ischämischen ZVV mit Makulaödem, jedoch nicht bei der ischämischen Form des Verschlusses (63). Das Peeling nur im Makulabereich ist nicht ausreichend für die Makulaentlastung. Es sollte über Gefäßarkaden der Makula hinausgehen, was besser für die Drainage von Flüssigkeit aus der Netzhaut ist (84). Die Ergebnisse von verschiedenen Studien sind schlecht vergleichbar, da unterschiedliche Operationsmethoden angewendet worden sind.

Die PpV mit ILM-Peeling zeigte keine dauerhaften Effekte bei retinalen Venenverschlüssen mit Makulaödem, so dass es derzeit vor allem bei der mit vitreoretinaler Traktion mit Makulaödem eingesetzt wird (71). Seymenoglu et al. lassen in ihrem Bericht vermuten, dass auch die intravitreale Injektion eine vitreomakuläre Traktion auflösen und dadurch retinale Ödeme reduzieren kann. Es gibt wenige Studien, die mehr Daten zu den Behandlungsmöglichkeiten außer Vitrektomie bei vitreoretinalem Traktionssyndrom bei Verschlüssen beschreiben (71). In solchen Fällen scheint die Therapie mit Plasminenzym vielversprechender zu sein. In diesem Bereich gibt es aber noch zu wenig Erfahrung (71).

1.2.9.2.3. Medikamentöse intravitreale Therapie

Die Verabreichung des Arzneimittels in den Glaskörperraum stellt derzeit die Grundlage für die Behandlung von RVV dar. Zwei sehr häufig verwendete Wirkstoffe sind Kortikosteroide und VEGF-Hemmer.

1.2.9.2.3.1. VEGF-Inhibitoren

Es sind verschiedene VEGF-Hemmern bekannt: Ranibizumab, Bevacizumab, Pegaptanib und Aflibercept (61). Die VEGF-Inhibitoren binden und neutralisieren biologisch aktive VEGF-Formen (37). Zu der VEGF-Gruppe gehören verschiedene Formen des VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, sowie PlGF (Plazental Growth Faktor). VEGF-Proteine bewirken eine zelluläre Antwort, indem sie an eine Tyrosinkinase den VEGF-Rezeptor binden, um das Signal weiter zu leiten. Im Jahr 1989 wurde zuerst VEGF-A von Ferrara et al. isoliert. Seitdem erweitert sich das Verständnis für den Prozess der Angiogenese (5). VEGF-A hat vier Isoformen. Die Isoformen 165 und 121 diffundieren frei außerhalb der Zellen und die Isoformen 189 und 206 sequestrieren nahezu vollständig in der extrazellulären Matrix (5). Tierstudien haben erhöhte Mengen an Isoformen 165 und 121 im Glaskörper von Affen bei einem venösen Verschluss angezeigt (24). Sie finden sich in fast allen vaskulären Geweben und nehmen an der vaskulären Homöostase teil. VEGF-A stellt eine Voraussetzung des normalen, sowie

pathologischen Angiogeneseprozesses dar (41) und spielt die wichtigste Rolle für die Blutgefäßentwicklung unter hypoxischen Bedingungen (95). Der Sauerstoffmangel induziert durch Aktivierung der VEGF-Expression eine Angiogenese (57). Im gesunden Auge wird VEGF durch retinales Pigmentepithel zur Ernährung und Aufrechterhaltung der Fenestrierung von Choriokapillaren produziert (32, 33). VEGF wurde als wichtiger Ernährungs- und Neuroprotektionsfaktor für Netzhautneuronen gesehen (52, 56). Endotheliale Wachstumsfaktoren binden sich an die Rezeptoren von Endotheliumzellen und führen damit zur erhöhten Gefäßpermeabilität und schließlich zur Entstehung neuer Gefäßnetze (1, 5, 24). Der VEGF-Spiegel im Glaskörper bei Augen mit RVV, besonders beim ischämischen Typ (20), erreicht die höchste Konzentration im Vergleich zu anderen retinalen vaskulären Erkrankungen (5). In den Studien von Ehlken et al. sind sie beim VAV 8-fach und beim ZVV bis 34-fach erhöht (102).

Zuerst wurde die Anti-VEGF Therapie in der Augenheilkunde mit guten Resultaten bei choroidaler Neovaskularisation bei exsudativer altersbedingter Makuladegeneration (AMD) verwendet. Die Studien bei den Patienten mit AMD informieren über gute Wirkung und Toleranz seitens der Patienten. Demzufolge kam es später zu der Einführung von Anti-VEGF bei der Behandlung des Makulaödems infolge RVV und bei diabetischer Retinopathie. Zuerst wurde es bei RVV mit Makulaödem von Rosenfeld 2005 verwendet (20, 29, 58).

Zu den anderen wichtigen angiogenitischen Faktoren außerhalb der VEGF-Moleküle gehören: Fibroblast Growth Factor (FGF), Platelet-Derived Growth Faktor (PDGF) und Erythropoetin (Epo). Bei RVV wurden erhöhte Werte von Erythropoetin im Glaskörper gemessen (101). Erythropoetin hat zwar eine ödemreduzierende und neuroprotektive Wirkung, aber unter ischämischen Bedingungen wirkt es umgekehrt und kann die Neubildung von Neovaskularisationen verstärken (101).

Es wurden zahlreiche kleine Studien mit kleinen Stichproben durchgeführt, die die potentielle Wirkung der Anti-VEGF-Applikation (Bevacizumab und Ranibizumab) beim Makulaödem infolge von retinalen Gefäßverschlüssen nachweisen. Die Ergebnisse waren bei der Planung der großen multizentrischen randomisierten Studien behilflich. Als Resultat wurden CRUISE- (Central Retinal Occlusion Study), BRAVO- und eine kleinere aber auch randomisierte ROCC-Studie (randomized study comparing Ranibizumab to sham in patients with macular edema secondary to central Retinal vein Occlusion) durchgeführt (5, 35). Als Folge dieser Studien wurde Ranibizumab im Juni 2010 von der FDA zur Behandlung des Makulaödems bei RVV genehmigt.

Die intravitreale Therapie mit Anti-VEGF ist indiziert, wenn es zu einem Makulaödem infolge eines Zentral- oder Astvenenverschlusses kommt, unabhängig von den Visusangaben des Patienten. Wenn aus ophthalmologischer Sicht eine Chance für die Entwicklung einer besseren Sehschärfe durch Reduzierung des Ödems, sowohl für die Patienten mit Visus von 1,0 als auch unter 0,05 besteht, können sie therapiert werden. Die intravitreale Therapie ist kontraindiziert, wenn im Makulabereich irreversible Schäden wie Atrophie, Fibrosierung oder Veränderungen der äußeren Netzhautschichten/RPE vorhanden sind (13). Ein Nachteil der Therapie ist, dass sie oft wiederholt werden muss. Die intravitreale Halbwertszeit von Bevacizumab oder Ranibizumab im menschlichen Glaskörper beträgt ca.10 Tage (16). Die Studien von Epstein weisen einen Visusanstieg von 3 ETDRS-Linien (14.1 Buchstaben) nach der Applikation von Bevacizumab bei den Patienten mit ZVV auf (16). Die BRAVO- und CRUISE-Studien zeigen einen signifikanten Visusanstieg (15 Buchstaben oder mehr) von 61% bei VAV und 48% bei ZVV nach der Behandlung mit Ranibizumab (12). Die Studien zeigten, dass die Patienten mit VAV eine geringere Anzahl an Injektionen von VEGF-Hemmern zur Beseitigung des Makulaödems sowie weniger Nachbeobachtungskontrollen als die Patienten mit ZVV benötigen (12).

Bevacizumab

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen alle Subtypen von VEGF (24, 32, 36, 58). Bevacizumab hat sich als effektiv in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms seit 1996 erwiesen (5). Mehrere prospektive und retrospektive Studien haben eine gute Wirkung von Bevacizumab bei RVV bewiesen (1). Es gibt keine Zulassungsstudien, so dass die Behandlung als Off-Label-Use angewendet wird. Epstein et al. führten eine prospektive, randomisierte, doppelt-maskiert, klinische Studie mit Bevacizumab bei Makulaödem bei RVV durch und zeigten einen signifikanten Visusanstieg im Vergleich zu der Versuchsgruppe (16). Die Ergebnisse sind mit den größeren, retrospektiven, komparativen, multizentrischen PACORE-Studien (Pan American Collaborative Retina Study) vergleichbar, in denen ein signifikanter Visusanstieg von 56% bei den ZVV und 57,1 % bei VAV Patienten nach der Behandlung mit Bevacizumab dokumentiert wurde. Die randomisierten prospektiven Doppelblindstudien von Epstein et al. berichten über einen signifikanten Visusanstieg und eine Ödemreduzierung nach wiederholter (alle 6 Wochen für 6 Monate) Gabe von Bevacizumab im Vergleich zu der Sham-Gruppe (16). Meist werden 1,25mg injiziert, seltener 1,5mg oder 2,5mg (1). Es kommt zu einem raschen Visusanstieg, schon innerhalb der ersten 6 Wochen mit gleichzeitiger Reduzierung des Makulaödems. Einige Studien zeigen eine Wirkungszeit von 2

Monaten und dann die Gefahr der Makulaödemzunahme (34). Mehrere Studien betonen als den größten Nachteil der Behandlung mit VEGF-Hemmern die Notwendigkeit von mehreren Injektionen, um eine Stabilität der Netzhaut zu erreichen (57, 58, 59). Um eine solche Situation zu verhindern, empfehlen mehrere Autoren 2-3 Injektionen in den ersten 5-6 Monaten. Durchschnittlich werden 2 bis 9 Re-Injektionen pro Jahr benötigt (61).

Der Krankheitsverlauf bei ZVV ist bei jüngeren Menschen und bei Patienten mit primär geringerer Netzhautdicke günstiger. Bei VAV konnten keine prädikativen Faktoren gefunden werden. Zu den ungünstigen prognostischen Faktoren bei der Behandlung mit Bevacizumab gehören: schlechterer Ausgangsvisus, hohes Patientenalter, lange Verschlussdauer, makuläre Ischämie (13). Die Studie von Demir et al. fand keine Progression der avaskulären Netzhautbereiche unter Therapie mit Bevacizumab bei VAV nach (57). Während der Studien war die Therapie sehr sicher und verursachte wenige Nebenwirkungen (57).

Ranibizumab

Ranibizumab ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment. Die Antigenbindungsstellen sind Mausproteine (5). Dieses chimerische Molekül wurde durch Veränderung von Trastuzumab (Bevacizumab ähnlicher monoklonaler Antikörper) entwickelt. Dieses rekombinierte Antikörperfragment hat zu allen Isoformen von VEGF-A eine höhere Affinität (3, 5, 12, 32). Durch Verbindung zwischen Ranibizumab und VEGF-A werden beide VEGF-Rezeptoren (VEGF-Rezeptor 1 und 2.) auf Endothelzellen blockiert (3).

Es wurden zwei prospektive, randomisierte, kontrollierte, Phase-III-Studien, CRUISE und BRAVO durchgeführt. Beide Studien prüften die Sicherheit und Effektivität bei den Patienten mit Makulaödem nach monatlichen Injektionen mit Ranibizumab im Vergleich zu den Sham-Injektionen in einem Zeitraum von 12 Monaten (1). Die CRUISE-Studie schildert bei 48% der Patienten eine Visusbesserung nach 6 Monaten (17% bei der Kontrollgruppe) und die BRAVO-Studie einen 61%-Visusanstieg nach 6 Monaten (29% bei der Kontrollgruppe).

Die Behandlung mit Ranibizumab ist seit 2011 für die Behandlung des Makulaödems bei den Venenverschlüssen in der EU zugelassen (4). Die zugelassene Dosis beträgt 0,5 mg (3). Nach dem Behandlungsschema soll die Therapie monatlich bis zu dem Moment fortgeführt werden, wenn der maximale Visus erreicht wird und stabil bleibt (3). Bei Visusabfall und Makulaödemzunahme soll eine erneute Therapie indiziert werden (4). Die Studien weisen gute Ergebnisse nach, besonders wenn die Patienten frühzeitig behandelt werden (4). Die Zulassungsstudien betonen, dass eine Verzögerung der Therapiedurchführung zu einem

schlechteren Endvisus führen kann (13). Genauso wie bei der Therapie mit Bevacizumab ist die Notwendigkeit von mehreren Injektionen von großem Nachteil (58). Die RAVE-Studie (Rubeosis Anti-VEGF) beweist einen guten Einfluss von Ranibizumab bei Winkelblockglaukom wegen Rubeosis iridis bei RVV (3). Die CATT-Studie zeigte keine Wirkungsunterschiede zwischen Bevacizumab und Ranibizumab. Bei beiden Medikamenten gibt es positive vergleichbare Wirkung nach den randomisierten Studien.

Aflibercept als neue Medikamentenmöglichkeit

Aflibercept gehört zur Anti-VEGF-Gruppe. Es handelt sich um einen kleinen, künstlichen Rezeptor (13), aus humanem VEGF-Rezeptor-1 und -2 mit Fc-Region des Immunglobulins G1 (32, 36). Es bindet an alle VEGF-A-Isoformen mit größerer Affinität als Ranibizumab oder Bevacizumab (5). Vorteilhaft sind die längeren Injektionsintervalle, 8 statt 4 Wochen (36). Die Überprüfung des Medikamentes ist von zwei Studien: GALILEO-Studie in Europa (General Assessment Limiting Infiltration of Exsudates in central retinal vein occlusion with VEGF Trap-Eye) und COPERNICUS-Studie in den USA (Controlled Phase 3 Evaluation of Repeated intravitreal administration of VEGF Trap-Eye in Central retinal vein occlusion) begonnen worden (1, 5, 76). Bis jetzt zeigen die Studien einen signifikanten Visusanstieg bei der Behandlung der retinalen Zentralvenenverschlüsse.

1.2.9.2.3.2. Glukokortikoide: Triamcinolon, Dexamethason

Kortikosteroide unterscheiden sich in Potenz, Wirkungszeit, sowie Nebenwirkungen. Sie führen zur Reduktion des Makulaödems durch Verringerung der Gefäßpermeabilität, der Entzündungsfaktoren, Stabilisierung der Endothel Tight-Junctions und Hemmung von Anti-VEGF-Expression (4, 5, 40, 55, 67, 87). Bei zahlreichen Nebenwirkungen bei systemischer Kortisonbehandlung bilden intravitreale Kortikosteroide eine sehr aussichtreiche Alternative.

Triamcinolon (Tac) wurde bei RVV als Off-Label-Use intravitreal gespritzt, meist in einer Dosierung von 4mg, aber auch 8mg und 25mg. Die SCORE-Studie (Standard Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion Study) und CRVO-Studie wiesen einen signifikanten Visusanstieg bei der Therapie von ZVV nach (61). Die SCORE-Studie zeigte einen vergleichbaren Visusanstieg der VAV von 26-27% nach Tac-Applikation im Vergleich zu 29% nach der GRID-Laserkoagulation (3, 31, 40). Das Hauptproblem bei Tac ist eine kurze Wirkungszeit, unabhängig von der Dosierung (1). Zu den Hauptnebenwirkungen von Triamcinolon gehören: Augeninnendruckanstieg und Progression der Linsentrübung. Ungefähr

jeder fünfte Patient entwickelte ein behandlungsbedürftiges Glaukom (95). Nach einmaliger Injektion kam es zu 26% zur Kataraktentwicklung (86). Andere Komplikationen sind: Makulaforamen, Endophthalmitis, Ablösung der Netzhaut, Pseudoendophthalmitis und toxische Wirkung der Tac-Kristalle auf die Netzhaut.

Bei der Behandlung von VAV mit Makulaödem zeigte die Behandlung mit GRID-Laserkoagulation und Triamcinolon-Injektionen vergleichbare Ergebnisse (67). Bei der Therapie mit Tac sind mehrere Injektionen erforderlich (52), was in 24-61% zu Augendruckerrhöhung führt (86). Im Gegensatz zu der Laserkoagulationstherapie wurde in der SCORE-Studie über eine neuroprotektive Wirkung der Steroide berichtet (69).

Aufgrund der sehr kurzen Haltbarkeit der Kortikosteroide im Glaskörper wurde ein biodegradativer Träger entwickelt – ein dexamthasonhaltiges Implantat. Das Medikament wird an eine selbstauflösende Matrix aus Poly-Milchsäure gebunden und mit einem 22-Gauge-Applikator über die Pars-plana intravitreal appliziert (3, 40). Das 0,7-mg-Implantat ist ca. 6mm lang mit einem Durchmesser von 0,46 mm (3).

Die Geneva-Studie ist die umfangreichste bisher durchgeführte Phase III-Studie zum RVV-Thema. Diese prospektive, randomisierte, multizentrische, maskierte, sham-kontrollierte Studie, prüft die Sicherheit und Effektivität der intravitrealen Dexamethason Implantate (3). Es zeigte sich ein signifikanter Visusanstieg im Vergleich zu der Sham-Gruppe (1) mit einem Peak nach 2 Monaten (4). Die Geneva-Studie bewies bessere Visusergebnisse bei den innerhalb der ersten 90 Tage nach der Verschlusentstehung behandelten Patienten (4). Der biologische Abbau beträgt bis zu 6 Monate (4). Mit seiner „slow release intravitreal Applikation“, mit der Zulassung zur Behandlung vom Makulaödem bei Venenverschlüssen, sowie 5- bis 6-fach höherer Kortikoidpotenz im Vergleich zum Triamcinolon stellt es eine sehr attraktive Behandlungsoption dar. Dexamethason führt zur Stabilisierung der Blut-Retina-Schranke, hemmt die Entstehung von VEGF, Prostaglandinen und anderen Zytokinen (3). Das Implantat ist auch bei Augen nach der Vitrektomie gut wirksam (55).

Zu den Nebenwirkungen gehören vor allem der Augeninnendruckanstieg (0,7%-4%) und die Kataraktprogression (4%-7%), wobei die Geneva-Studie nur milde Augeninnendruckanstiege zeigt, die gut mit lokalen Antiglaukomatosa bei ca.15% der Patienten behandelt werden können (4). Bei dieser Studie treten keine Endophthalmitiden auf (3, 13). Ein fortgeschrittenes Glaukom, sowie entzündlicher Zustand des Auges stellen Kontraindikationen zum Einsetzen des Implantats dar (3). Bei den jüngeren Patienten mit klaren Linsen sollte die Therapie mit dem Dexamethasonimplantat vorsichtig indiziert werden, weil es zu einer Linsentrübung führen kann.

Vorteile in der visuellen Rehabilitation bei der Anwendung von Dexamethason bei lange bestehenden oder rezidivierenden Verschlüssen sind nachgewiesen (26). Bei einer Visusverschlechterung mit Makulaödemzunahme soll die Therapie nach 3 bis 4 Monaten bei ZVV und 3 bis 5 Monaten bei VAV, um eine Stabilisierung der Netzhautdicke zu erreichen, wiederholt werden (61). Von großem Vorteil ist eine verlängerte Wirkung des Dexamethasonimplantats im Vergleich zu der Anti-VEGF-Therapie (5). In naher Zukunft sind die „Head to Head“-Studien zu erwarten, in denen die Wirkung von Anti-VEGF und Dexamethason verglichen werden. Eine große „Head to Head“-Studie, die direkt Dexamethason und Ranibizumab vergleicht, wurde begonnen (61).

1.2.9.2.3.2. Kombinationstherapie

Bis jetzt gibt es zu wenige Daten, um über eine Kombinationstherapie eine Aussage treffen zu können (13). Bisher existieren keine prospektiven randomisierten Studien über die Kombinationstherapie von Ranibizumab und gleichzeitiger Laserkoagulation. Beide Behandlungen können auch am gleichen Tag durchgeführt werden (3). Kleine Studien weisen eine Kombination der Anti-VEGF-Therapie mit der GRID-Laserkoagulation bei der Stabilisierung der Netzhautsituation bei den Patienten mit VAV als alternative Behandlungsoption nach (28). Viele kleinere Publikationen weisen daraufhin, dass die Vorbehandlung mit Anti-VEGF bei VAV eine effektivere und sicherere Laserkoagulation mit weniger Energie ermöglicht (37, 39). Die Studien von Ogino K. et al. mit 19 Patienten mit VAV und 9 Patienten mit ZVV berichten über eine wesentliche Reduktion des Makulaödems nach der Kombinationstherapie, aber mit beschränktem Visusanstieg (39). In einer kleineren Untersuchung wurde gleichzeitig Dexamethason mit Anti-VEGF intravitreal injiziert. Diese kombinierte Behandlung zeigte jedoch bis jetzt keine Vorteile (13).

2. PATIENTEN UND BEHANDLUNGSMETHODEN

2.1. Patienten

Daten von 35 Patienten, unter retinalen Venenverschlüssen erkrankt, welche eine intravitreale Injektion mit VEGF-Hemmern erhielten, wurden ausgewertet. Der Behandlungszeitraum war zwischen dem Januar 2008 und 2011. Das Patientenalter betrug zwischen 42 und 87 Jahren. Hiervon waren 11 männlichen und 24 weiblichen Geschlechts.

Alle untersuchten Patienten waren zur Abklärung der Risikofaktoren der Verschlusskrankheit für 10 Tage stationär aufgenommen worden. Während dieses Aufenthaltes wurde eine Hämodilution zur Verbesserung der Mikrozirkulation im retinalen Gefäßnetz und anschließend bei bestehendem Makulaödem zur Durchführung einer Injektion von Anti-VEGF durchgeführt. Bei der Aufnahme wurde eine ausführliche Anamnese über Beschwerdesymptomatik, Verschlussdauer, Risikofaktoren, allgemeine Krankheiten, Koexistenz von anderen okulären Krankheiten oder erfolgten Operationen, sowie aktuelle systemische und lokale medikamentöse Therapie erfasst. Vor und nach der Injektion von VEGF-Hemmern führten wir eine Netzhautuntersuchung mittels OCT zur Makuladickemessung durch. Falls es begründet war, führten wir im ambulanten Verlauf zur Abschätzung der Ischämiebereiche eine angiographische Untersuchung und eventuell nachfolgend eine Laserbehandlung durch.

Die Hämodilutionstherapie wurde wie folgt durchgeführt: 200ml i.v. 6% HAES-Infusionen (Plasmaexpander) zweimal täglich und eine Gabe von Pentoxifyllin (Rheologika) als i.v. Infusionen (300ml) sowie eine orale Einnahme (2x 400mg). Der Aderlass (von 500ml) erfolgte, wenn der Hämatokrit über 37% lag. Kontraindikationen wurden berücksichtigt. HAES-Infusionen waren nur dann möglich, wenn der Blutdruck unter 160/95 mmHg gemessen wurde, der Hkt nicht zu niedrig war und wenn keine kardiologischen Kontraindikationen der Patienten bestanden.

Während des stationären Aufenthaltes erfolgte eine internistische Diagnostik. Dabei wurden zweimal täglich Blutdruckmessungen und eine einmalige 24-Stunden-Messung durchgeführt, um die nächtliche Blutdrucklage zu erfassen. Bei jedem Patienten wurde folgende Paraklinik durchgeführt:

- Blutbild mit einschließend Hkt-Bestimmung,
- Entzündungsparameterkontrolle (CRP, BSG),
- Mineralien, Nieren- und Leberwerte,

- Nüchternlipide und -Blutzucker.

Unter Hypertonie wird der Blutdruck ≥ 140 systolisch und ≥ 90 mmHg diastolisch definiert oder bei allen Patienten, die bereits blutdrucksenkende Medikamenten bekamen.

Ungenügend regulierter Blutdruck wird als Blutdruck mit Werten über 160/95 mmHg trotz medikamentöser häuslicher Therapie definiert, oder bei den Patienten mit erhöhten Werten, bei denen eine Hypertonie neu festgestellt wurde.

Hyperlipidämie wurde diagnostiziert, wenn der LDL-Spiegel (Low Density Lipoprotein) über 3,34 mmol/l und HDL (High Density Lipoprotein) unter 1,03 mmol/l oder TG (Triglyceride) über 1,9 mmol/l lagen.

Nikotinabusus wurde anamnestisch erfragt.

Glaukom wird bei schon bestehenden antiglaukomatöser Therapie oder bei glaukomatös veränderten Sehnervkonfigurationen mit entsprechenden Gesichtsfelddefekten definiert. Es erfolgten Augendruckkontrollen, meistens auch als Tagesdruckprofil mit mehreren Messungen am Tag.

2.2. Baseline Untersuchung

Die Sehschärfe wurde nach internationalen Normen unter Verwendung von Sehzeichenprojektoren bestimmt. Die Untersuchung wurde für jedes Auge einzeln vorgenommen. Die Prüferentfernung betrug 6 Meter und es wurden Sehzeichen mit verschiedenen Punktabständen mittels Sehzeichenprojektor benutzt. Es wurden Augeninnendruckmessungen mittels Non-Contact- oder Goldmann-Appanationstonometer, eine Spaltlampenuntersuchung der vorderen Augenabschnitte einschließlich Linse- und Glaskörperuntersuchung, sowie in medikamentöser Mydriasis mittels indirekter Ophthalmoskopie eine Beurteilung des Fundus durchgeführt. Hierbei wurde der zentrale Netzhautbereich sowie die Peripherie untersucht. Meist erfolgte auch eine Fundus-Aufnahme mittels Funduskamera. Solch eine Fotodokumentation erfolgte auch bei den ambulanten Kontrollen und ermöglichte eine objektive Einschätzung vom Ausmaß der Blutungen und Gefäßveränderungen.

Ein wichtiges Einschlusskriterium bei dieser Studie war die OCT-Untersuchung. Bei der hier vorliegenden Studie wurde der Netzhautscan im Modus „Macular Thickness Map“ (Darstellung der Makuladicke) vor und nach der Therapie durchgeführt.

2.3. Therapieregime

Die erste Behandlung mit Anti-VEGF-Injektion erfolgte während des stationären Aufenthaltes mit Bevacizumab und später ambulant mit Ranibizumab. Alle Patienten mussten über potentielle Risiken der Anti-VEGF-Therapie ausführlich durch den Arzt aufgeklärt werden. Während des Aufklärungsgesprächs wurde über mögliche Folgen berichtet, wie z. B.: entzündliche, allergische und hämorrhagische Reaktionen, Augendrucksteigerung, Hornhautschaden, Linseneintrübung, Netzhautablösung und über Endophthalmitis, eine schwere Augeninnenentzündung, die zur Erblindung führen kann. Nach der Aufklärung erfolgte die schriftliche Zusage des Patienten. Vor der Bevacizumab-Therapie erfolgte zusätzlich eine Aufklärung über den Off-Label-Use.

Die intravitreale operative Medikamentenapplikationen erfolgten entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Berufsverbandes der Augenärzte Deutschland (BVA) und der retinologischen Gesellschaft unter sterilen Bedingungen (93). Das Auge wurde präoperativ mit antibiotischen Augentropfen vorbehandelt. Ein wichtiger Punkt ist die medikamentöse Mydriasis, um den Befund postoperativ kontrollieren zu können. Es erfolgte eine zweimalige Desinfektion der periorbitalen Haut, der Lider und Wimpern mit 10% Povidon-Jod-Lösung. Danach wurde eine Spülung der Bindehaut, der Fornices und Karunkel mit 10ml einer 1,25% Povidon-Jod-Lösung durchgeführt. Appliziert wurde 0,05 ml Bevacizumab oder 0,05 ml Ranibizumab intravitreal mittels 30-Gauge Kanüle im 3,5 - 4 mm Limbusabstand. Kurz nach der Injektion erfolgte die erste Kontrolle des Augeninnendruckes, der Lichtwahrnehmung und Perfusion des Sehnerven. Eine Stunde postoperativ wurde die zweite Augeninnendruck- und Befundkontrolle durchgeführt. Die dritte Befundkontrolle erfolgte am nächsten Tag des stationären Aufenthaltes oder bei einem niedergelassenen Augenarzt. Weiterhin erfolgten monatliche ambulante Befundkontrollen mit Visusbestimmung, Augendruckmessung, Durchführung einer optischen Kohärenztomographie, Fotodokumentation und bei Verdacht auf Ischämie eine angiographische Untersuchung. Die Entscheidung über den weiteren Bedarf an Injektionen wurde immer individuell befundentsprechend getroffen. Wichtig dabei war der Visusverlauf und Persistenz oder Wiederauftreten des Makulaödems. Bei deutlicher Ischämie wurde zusätzlich die Lasertherapie der peripheren Netzhaut durchgeführt.

2.4. Die Unterteilung der Befunde nach Patientengruppen

Die untersuchten Patienten wurden wie folgt unterteilt. Berücksichtigt wurden verschiedene Einflussfaktoren, wie z.B. Alter und Geschlecht der Patienten, Anzahl der durchgeführten Injektionen, vorherige Einnahme von Blutverdünnungsmedikamenten, sowie Blutbildergebnisse (vor allem Hämatokrit-Konzentration und Lipide-Spiegel). Untersucht wurden:

- Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie bei allen 35 Patienten
- Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie in zwei Altersgruppen: 17 Patienten unter 70 Jahre und 18 Patienten über oder im Alter von 70 Jahren
- Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie abhängig vom Visus bei Erstvorstellung: 17 Patienten mit Ausgangsvisus $<0,2$ und 18 Patienten mit Ausgangsvisus $\geq 0,2$
- Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie abhängig von der Netzhautdicke bei Erstvorstellung: 17 Patienten mit präoperativer CRT $<500 \mu\text{m}$ und 18 Patienten mit präoperativer CRT $\geq 500 \mu\text{m}$
- Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie im Zusammenhang mit der Anamnesedauer: 19 Patienten mit Beschwerde-Symptomatik <14 Tagen und 16 Patienten ≥ 14 Tagen
- Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie hinsichtlich der Geschlechtsverteilung: 11 Männer und 24 Frauen
- Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie bei 23 Patienten mit ZVV und 12 Patienten mit VAV
- Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie der 24 Patienten ohne vorherige Blutverdünnungsmedikamenten-Einnahme und 11 Patienten mit vorheriger Blutgerinnungshemmereinnahme
- Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie bei den Patienten mit verschiedener Anzahl an Injektionen: 18 Patienten mit geringerer Anzahl an Injektionen (<3 Injektionen) und 17 mit höherer Anzahl an Injektionen (≥ 3 Injektionen)
- Notwendigkeit der Lasertherapie bei Patienten mit verschiedener Anzahl der Injektionen
- Visusentwicklung nach der Hämodilutionstherapie

- Risikofaktoren bei ZVV und VAV Patienten:
 - Häufigkeit von allgemeinen Risiken: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit, Nikotin, andere Thrombosen in der Anamnese;
 - Häufigkeit von lokalen Risiken: Glaukom/OHT;
 - Hämatokrit-Konzentration bei allen Patienten, bei Männern und bei Frauen
 - Lipidspiegel (TG, HDL, LDL)
- Visusentwicklung nach der Therapie bei 19 Patienten mit gut reguliertem Blutdruck oder ohne Hypertonie und bei 16 Patienten mit ungenügend reguliertem Blutdruck.

2.5. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Patienten, die stationär aufgrund des retinalen Venenverschlusses mit Makulaödem behandelt wurden,
- das Vorhandensein einer Netzhautdickemessung mittels OCT,
- einer erfolgten Hämodilutionstherapie,
- die Anti-VEGF-Therapie.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten andere Erkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskularisationen, proliferative Vitreoretinopathie, Glaskörperblutung, Uveitis, Netzhautablösungen, Makulaforamina, feuchte AMD, Augentrauma in der Anamnese, oder Zustand nach Netzhautoperationen zum Zeitpunkt der Aufnahme. Die Patienten mit vorheriger Pars-plana-Vitrektomie waren aufgrund anderer Pharmakokinetik ausgeschlossen. Ausgeschlossen von der Analyse waren auch die Patienten mit einem Verschlussrezidiv oder mit vorheriger Behandlung mit VEGF-Inhibitoren. Dasselbe betrifft Patienten, die aufgrund der Grunderkrankung auf die internistische Station verlegt wurden mussten, da in diesen Fällen meistens keine Nachbeobachtung möglich war.

2.6. Literaturrecherche

Das medizinische Portal PubMed ermöglichte die spezifische wissenschaftliche Artikelsuche. Es wurden folgende Schlüsselwörter eingegeben: „vein occlusion“, „macula edema“ und „Anti-VEGF Treatment“, „hypertension and eye“ mit Kombination der „pravelance“, „pathogenese“,

„natural history“, „risk factors“. Bis auf wenige Ausnahmen wurden überwiegend Publikationen aus den letzten 5 Jahren ausgewählt. Es wurden aber auch einige ältere Artikel eingeschlossen, auf die häufig verwiesen wurde und die von ausgewiesenen Experten des jeweiligen Fachgebietes publiziert worden waren. Informationen aus den schlüssigen Monografien wurden außerdem verwendet. Publikationen aus dem deutschsprachigen und zum großen Teil aus dem englischsprachigen Raum wurden analysiert.

2.7. Statistische Auswertung

Die Datenverarbeitung (statistische Analyse) erfolgt mit dem Statistikprogramm „Statistica 9 Version“. Die erhobenen Befunde werden unter Verwendung des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2008 erfasst und kodiert.

Qualitative Variablen werden mittels Angabe der Zahl der einzelnen Kategorien charakterisiert. Mit dem Shapiro-Wilk-Test werden die vorliegenden kontinuierlichen Variablen auf eine Normalverteilung getestet.

Zur übersichtlichen Darstellung der Datenlage erfolgt eine deskriptive Datenanalyse mit der Ermittlung von:

- Gruppengröße (n),
- Spannweite (Min - Max),
- Median (Me),
- arithmetisches Mittel (\bar{X} ; Mittelwert),
- Standardabweichung (SD).

Für den Vergleich der Häufigkeit von bestimmten quantitativen Variablen zwei unverbundener Stichproben wird der Chi-Quadrat-Test mit Yates Korrektur oder exakter Fisher-Test (zweiseitiger Test) verwendet.

Für den Vergleich von zwei verbundenen Stichproben auf Werte von kontinuierlichen Variablen erfolgt die Signifikanzberechnung mit der Wilcoxon-Testsequenz oder, im Falle wenn eine Normalverteilung vorliegt, wird der Student-t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Für den Vergleich von zwei unverbundenen Stichproben auf Werte von kontinuierlichen Variablen erfolgt die Signifikanzberechnung mit dem Mann-Whitney-Test, oder falls Normalverteilung vorliegt, wird der Student-t-Test für unverbundene Stichproben verwendet.

Das Verhältnis zwischen zwei kontinuierlichen Variablen (quantitativ) wurde durch Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson oder des Spearmans-Rangkorrelationskoeffizienten durchgeführt.

Es wird eine Überschreitungswahrscheinlichkeit (p) von 0,05 festgelegt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Visusentwicklung nach der Therapie

Das Ziel der intravitrealen Anti-VEGF-Therapie ist die Visusverbesserung. Um das zu erreichen, muss die zentrale Netzhautdicke (CRT) frühzeitig normalisiert werden.

Bei unseren Patienten führt diese Therapie in 71,4% der Fälle zu einer deutlichen Visusverbesserung (der Mittelwert vor der Therapie betrug 0,185 und nach der Therapie 0,388). Bei neun Patienten (25,7%) bleibt der Visus postoperativ stabil und ist nicht schlechter geworden. Nur eine Patientin der Gruppe zeigte eine leichte Sehverschlechterung von 0,1 auf 0,05.

Fazit: bei 25 Patienten sind die Visuswerte nach der Behandlung statistisch signifikant besser im Vergleich mit den Werten vor der Behandlung ($p < 0,0001$).

	Visus vor der Therapie	Visus nach der Therapie
n	35	35
Min - Max	0,002 - 0,600	0,040 - 0,900
Me	0,185	0,400
X (SD)	0,185 (144)	0,388 (274)
p	0,004	0,015
Wilcoxon-Test	$p < 0,0001$	

Tab.1. Darstellung der Visusverteilung vor und nach der Behandlung von 35 Augen.

3.2. Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie

Auch die Tabelle 2., in welcher die Verteilung der Netzhautdicke vor und nach der Therapie in der Gruppe von 35 Augen dargestellt wird, zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) in der Reduktion der Netzhautdicke. Die in beiden Tabellen (1. und 2.) dargestellten Ergebnisse weisen sowohl statistisch bessere funktionelle (Visus), als auch morphologische (CRT) Veränderungen nach der Therapie auf.

	CRT vor der Therapie	CRT nach der Therapie
n	35	35
Min - Max	169 - 1001	58 - 615
Me	500	260
X (SD)	532 (189)	301 (136)
p	0,371	0,072
Wilcoxon-Test	$p < 0,05$	

Tab.2. Darstellung der Verteilung der Netzhautdicke (CRT) vor und nach der Behandlung von 35 Augen.

In der Tabelle 3. sehen wir einen sehr geringen Zusammenhang ($r_s \leq 0,2$) zwischen Visus und zentraler Netzhautdicke nach der Therapie. Es zeigte sich, dass die Visusbesserung und Reduktion der Netzhautdicke zusammen korrelieren. Dies ist aber statistisch nicht signifikant. Das bedeutet, dass anhand der Netzhautdicke keine Aussage über den Visus getroffen werden kann. Es ist jedoch bei ansteigendem Visus eine Reduktion der Netzhautdicke zu erwarten.

	Visus nach der Therapie	CRT nach der Therapie
n	35	
r_s	- 0,214	
p	0,22	

Tab.3. Sehr schwacher Zusammenhang nach Spearman Rang ($r_s = - 0,214$); statistisch unwesentlich ($p > 0,22$).

3.3. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie in zwei Altersgruppen

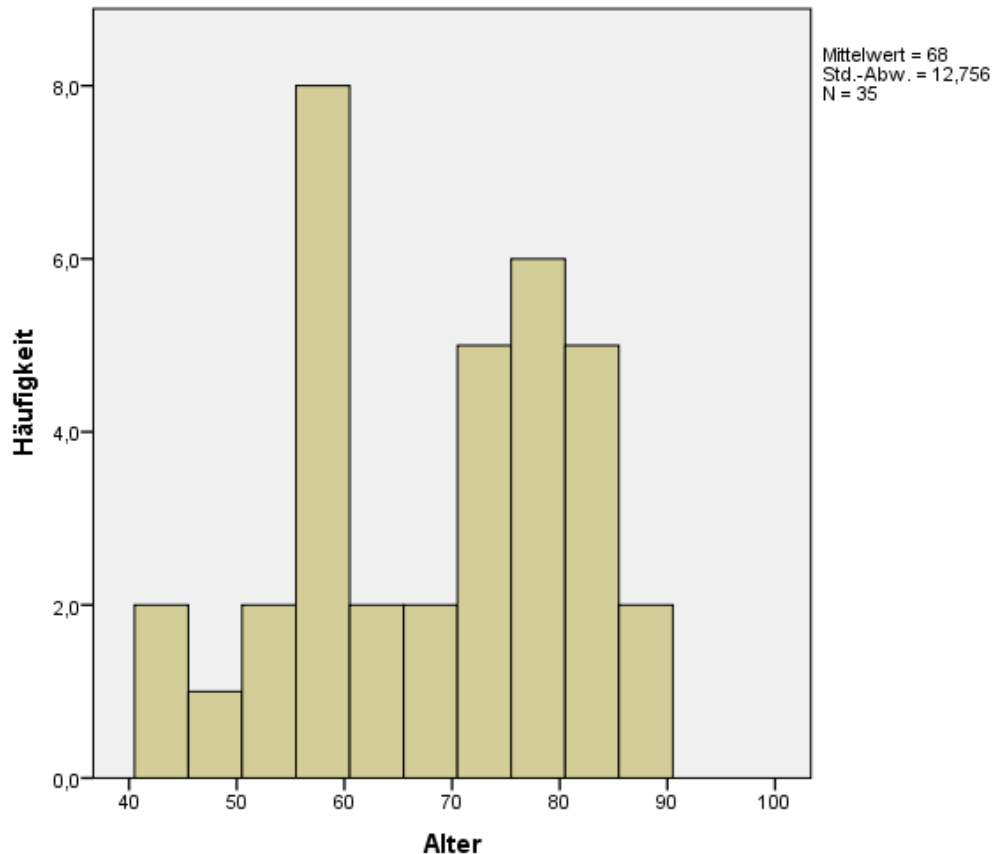


Abb.1. Häufigkeit der retinalen Venenverschlüsse in Abhängigkeit vom Alter.

Bei 35 Patienten im Alter zwischen 42-87 Jahren wird der retinale Venenverschluss diagnostiziert. Die Abbildung 1. zeigt die Verteilung der retinalen Venenverschlüsse in Abhängigkeit vom Alter. Um die Patienten in gleichmäßige Gruppen aufzuteilen, werden zwei Altersgruppen gebildet:

- 17 Patienten unter 70 Jahre

und

- 18 Patienten im Alter von 70 Jahren oder älter.

Aus der Tabellen 4. und 5. ist zu entnehmen, dass der Visusanstieg nach der Therapie bei unseren Patienten nicht altersabhängig ist. Die Gruppe der jüngeren Patienten, die unter 70 Jahre sind (n=17), zeigte hinsichtlich dem postoperativen Visusanstieg eine statistische Signifikanz von $p < 0,001$, dagegen zeigen die Patienten im Alter von ≥ 70 Jahren eine statistische Signifikanz von $p < 0,002$.

Patienten < 70 Jahre	Visus vor der Therapie	Visus nach der Therapie
n	17	17
Min - Max	0,002 - 0,600	0,050 - 0,900
Me	0,200	0,500
X (SD)	0,244 (0,154)	0,471 (0,256)
p	0,13	0,35
T-Test	$p < 0,001$	

Tab. 4. Darstellung der Visusverteilung vor und nach der Behandlung in der Gruppe der Patienten unter 70 Jahre (n=17).

Patienten ≥ 70 Jahre	Visus vor der Therapie	Visus nach der Therapie
n	18	18
Min - Max	0,002 - 0,400	0,040 - 0,900
Me	0,100	0,250
X (SD)	0,128 (0,111)	0,309 (0,275)
p	0,013	0,013
Wilcoxon-Test	$p < 0,002$	

Tab. 5. Darstellung der Visusverteilung vor und nach der Behandlung in der Gruppe der Patienten im Alter von 70 Jahren oder älter (n=18).

Die Tabellen 6. und 7. zeigen, analog zu den Tabellen 4. und 5., dass die signifikanten Werte bei der Abnahme der Netzhautdicke nach der intravitrealen Therapie nicht altersabhängig sind.

Patienten < 70 Jahre	CRT vor der Therapie	CRT nach der Therapie
n	17	17
Wilcoxon-Test	p=0,0005	

Tab. 6. Signifikante Korrelation der Differenzen zwischen Netzhautdicke vor und nach der Therapie in der Gruppe der Patienten unter 70 Jahre.

Patienten ≥ 70 Jahre	CRT vor der Therapie	CRT nach der Therapie
n	18	18
Wilcoxon-Test	p=0,027	

Tab. 7. Signifikante Korrelation der Differenzen zwischen Netzhautdicke vor und nach der Therapie in der Gruppe der Patienten im Alter von 70 Jahren oder älter.

3.4. Netzhautdicke vor und nach der Therapie in zwei Altersgruppen

Die Frage, ob die zentrale Netzhautdicke (CRT) beim Venenverschluss in beiden Altersgruppen unterschiedlich vor und nach der Therapie ist, kann mittels der Tabellen 8. und 9. beantwortet werden.

CRT vor der Therapie	in der Gruppe < 70 Jahre	in der Gruppe \geq 70 Jahre
n	17	18
Min - Max	292 - 875	169 - 1001
Me	434	524
X (SD)	502 (177)	560 (201)
p	0,11	0,99
T-Student-Test	p=0,37	

Tab.8. Darstellung der Netzhautdickeverteilung (CRT) vor der Behandlung der Patienten unter 70 Jahren und im Alter von 70 Jahren oder älter.

CRT nach der Therapie	in der Gruppe < 70 Jahre	in der Gruppe \geq 70 Jahre
n	17	18
Min - Max	154 - 615	58 - 558
Me	261	239
X (SD)	317 (129)	286 (143)
p	0,016	0,42
U-Mann-Whitney-Test	p=0,36	

Tab.9. Darstellung der Verteilung der Netzhautdicke (CRT) nach der Behandlung der Patienten unter 70 Jahren und im Alter von 70 Jahren oder älter.

Sowohl vor (p=0,37) als auch nach der Therapie (p=0,36) wird kein statistischer Unterschied in der Netzhautdicke zwischen beiden Gruppen nachgewiesen.

3.5. Visusentwicklung nach der Therapie abhängig vom Visus bei Erstvorstellung

In mehreren Studien wird der Einfluss des Ausgangsvisus auf den Visus nach der Therapie betont. Es wird die Frage gestellt, ob die Patienten mit besserem Ausgangsvisus höhere Chancen auf eine erfolgreiche Therapie, das heißt auf einem Visusanstieg, haben.

Um diese Frage zu beantworten, werden alle Patienten in zwei Gruppen unterteilt:

- mit präoperativem „schlechteren Visus“, das heißt die Patienten mit einem Visus unter 0,2 bei der ersten Vorstellung in der Klinik und
- die Patienten mit „besserem Visus“, das heißt die Patienten mit einem Visus von 0,2 oder besser.

Visus nach der Therapie	Gruppe mit präoperativem „schlechteren Visus“ (<0,2)	Gruppe mit präoperativem „besseren Visus“ (≥0,2)
n	17	18
Min - Max	0,040 - 0,600	0,400 - 0,900
Me	0,100	0,550
X (SD)	0,163 (0,148)	0,600 (0,178)
p	0,001	0,028
U-Mann-Whitney-Test	p<0,0001	

Tab. 10. Darstellung der Visusverteilung nach der Behandlung in zwei Gruppen: 17 Patienten mit Ausgangsvisus <0,2 und 18 Patienten mit Ausgangsvisus ≥0,2.

In der Gruppe (n=17) mit schlechterem Ausgangsvisus bleibt die Sehschärfe bei 58,8% der Patienten unverändert unter 0,2 und bei 41,2% bleibt sie bei 0,2 oder wird besser. Die Tabelle 10. zeigt deutlich, dass die Gruppe mit besserem Ausgangsvisus einen statistisch höheren Median (Me 0,550) im Vergleich zu der Gruppe mit schlechterem Visus (Me 0,100) hat. In der Gruppe (n=18) mit besserem Ausgangsvisus zeigten 100% der Patienten positive Visusentwicklung. In der Tabelle 10. ist abzulesen, dass der Ausgangsvisus einen sehr bedeutenden statistisch signifikanten Einfluss auf eine erfolgreiche Therapie hat. Die Patienten mit Visus > 0,2 bei der Erstvorstellung haben höhere Chancen für einen besseren Endvisus nach der Therapie.

3.6. Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie im Abhängigkeit vom Visus bei Erstvorstellung

In der Tabelle 11. ist zu erkennen, dass die Reduktion der zentralen Netzhaut nicht vom Ausgangsvisus abhängig ist.

Es zeigt sich ein Unterschied zwischen der Netzhautdicke in den beiden Gruppen. Dieser ist aber statistisch nicht signifikant. Dies ist ein Beweis dafür, dass der Visus anhand der Netzhautdicke nicht zu bestimmen ist.

Zwischen beiden Gruppen zeigte sich eine Netzhautdicken-Reduktion.

CRT nach der Therapie	Gruppe mit präoperativem „schlechteren“ Visus(<0,2)	Gruppe mit präoperativem „besseren“ Visus ($\geq 0,2$)
n	17	18
Min - Max	140 - 615	58 - 558
Me	298	258
X (SD)	326 (147)	277 (123)
p	0,33	0,15
T-Student-Test	p=0,29	

Tab. 11. Darstellung der Verteilung der Netzhautdicke (CRT) nach der Behandlung in zwei Gruppen: 17 Patienten mit Ausgangsvisus <0,2 und 18 Patienten mit Ausgangsvisus $\geq 0,2$.

3.7. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie in Abhängigkeit von der Netzhautdicke bei Erstvorstellung.

Profitieren die Patienten mit geringerer Netzhautdicke bei der ersten Vorstellung in der Klinik auch mit besserem Visusgewinn (Tab.12) und deutlicher Abnahme der Netzhautdicke im Vergleich zu den Patienten mit der Netzhautdicke $\geq 500 \mu\text{m}$ (Tab.13)?

Die Patienten werden in 2 Gruppen unterteilt:

- mit einer Netzhaut dünner als $500 \mu\text{m}$ und
- mit einer Netzhaut gleich oder dicker als $\geq 500 \mu\text{m}$.

Die Tabelle 12. zeigt, dass die Netzhautdicke bei der ersten Vorstellung keine Rolle für die Prognose der Visusentwicklung spielt. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Visus nach der Therapie	Gruppe mit präoperativen CRT $< 500 \mu\text{m}$	Gruppe mit präoperativen CRT $\geq 500 \mu\text{m}$
n	17	18
Min - Max	0,05 - 0,90	0,04 - 0,90
Me	0,40	0,25
X (SD)	0,45 (0,25)	0,33 (0,29)
p	0,52	0,01
U-Mann-Whitney-Test	p=0,18	

Tab. 12. Darstellung der Visusverteilung nach der Behandlung in zwei Gruppen mit der unterschiedlichen Netzhautdicke: 17 Patienten mit präoperativen CRT $< 500 \mu\text{m}$ und 18 Patienten mit präoperativen CRT $\geq 500 \mu\text{m}$.

Die Tabelle 13. stellt einen sehr hohen Unterschied dar, jedoch auch ohne Signifikanz (grenzwertige Signifikanz).

CRT nach der Therapie	Gruppe mit präoperativen CRT <500 µm	Gruppe mit präoperativen CRT ≥500 µm
n	17	18
Min - Max	58 - 471	140 - 615
Me	246	325
X (SD)	255 (107)	344 (148)
p	0,36	0,33
T-Student-Test	p=0,053	

Tab. 13. Darstellung der Verteilung der Netzhautdicke (CRT) nach der Behandlung in zwei Gruppen mit der unterschiedlichen Netzhautdicke: 17 Patienten mit präoperativen CRT <500 µm, und 18 Patienten mit präoperativen CRT ≥500 µm.

3.8. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie in Bezug auf die Anamnesedauer

Mit Hilfe der Tabellen 14. und 15. lässt sich der Einfluss der Verschlussdauer auf den Therapieerfolg darstellen. Dazu werden alle Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: 19 Patienten mit einer Anamnesedauer unter 14 Tagen und 16 Patienten ≥ 14 Tage. Beide Tabellen zeigen keine statistische Signifikanz. Bei unseren Patienten konnte nicht festgestellt werden, dass Patienten, die früher einer Untersuchung und Therapie unterzogen wurden, davon profitiert haben. Das betrifft sowohl den Visusanstieg, als auch die Reduktion der Netzhautdicke.

Visus nach der Therapie	Patienten mit der Anamnesedauer <14 Tage	Patienten mit der Anamnesedauer ≥ 14 Tage
n	19	16
Min - Max	0,04 - 0,90	0,05 - 0,90
Me	0,40	0,40
X (SD)	0,39 (0,26)	0,38 (0,30)
p	0,406	0,052
T-Student-Test	p=0,90	

Tab. 14. Darstellung der Visusverteilung nach der Behandlung in zwei Gruppen mit der unterschiedlichen Anamnesedauer: 19 Patienten mit Beschwerde-Symptomatik <14 Tagen, und 16 Patienten ≥ 14 Tagen.

CRT nach der Therapie	Patienten mit der Anamnesedauer <14 Tage	Patienten mit der Anamnesedauer ≥ 14 Tage
n	19	16
Min - Max	58 - 615	140 - 558
Me	261	251
X (SD)	301 (137)	300 (138)
p	0,19	0,10
T-Student-Test	p=0,98	

Tab. 15. Darstellung der Verteilung der Netzhautdicke (CRT) nach der Behandlung in zwei Gruppen mit der unterschiedlichen Anamnesedauer: 19 Patienten mit Beschwerde-Symptomatik <14 Tagen, und 16 Patienten ≥ 14 Tagen.

3.9. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie hinsichtlich der Geschlechtsverteilung

In der Tabelle 16. werden Visusergebnisse nach der Therapie bei Frauen und Männern dargestellt. Es wurde eine statistische Signifikanz zwischen beiden Gruppen gezeigt. Die Männer repräsentieren signifikant höhere Median-Werte.

Visus nach der Therapie	Männer	Frauen
n	11	24
Min - Max	0,05 - 0,90	0,04 - 0,90
Me	0,70	0,30
X (SD)	0,55 (0,29)	0,31 (0,24)
p	0,09	0,05
U-Mann-Whitney-Test	p=0,023	

Tab. 16. Darstellung der Visusverteilung nach der Behandlung bei 11 Männern und 24 Frauen.

In der Tabelle 17. wird gezeigt, dass die Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie nicht geschlechtsspezifisch ist. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,77).

CRT nach der Therapie	Männer	Frauen
n	11	24
Min - Max	154 - 558	58 - 615
Me	260	259
X (SD)	291 (129)	305 (141)
p	0,18	0,36
T-Student-Test	p=0,77	

Tab. 17. Darstellung der Verteilung der Netzhautdicke (CRT) nach der Behandlung bei 11 Männern und 24 Frauen.

3.10. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie bei Patienten mit Zentralenvenenverschluss (ZVV) und mit Astvenenverschluss (VAV)

Sowohl die Patienten mit Zentralenvenenverschluss (ZVV, n=23), als auch die mit Astvenenverschluss (VAV, n=12) zeigen die gleichen Mediane und damit keinen signifikanten Unterschied im Endvisus ($p=0,99$) und der Netzhautdicke ($p=0,56$) nach der Behandlung. Die Ergebnisse befinden sich in Tabellen 18. und 19.

Visus nach der Therapie	ZVV	VAV
n	23	12
Min - Max	0,04 - 0,90	0,05 - 0,6
Me	0,40	0,40
X (SD)	0,40 (0,30)	0,37 (0,23)
p	0,03	0,38
U-Mann-Whitney-Test	p=0,99	

Tab. 18. Darstellung der Visusverteilung nach der Behandlung von 23 Patienten mit ZVV und 12 Patienten mit VAV.

CRT nach der Therapie	ZVV	VAV
n	23	12
Min - Max	58 - 544	140 - 615
Me	250	267
X (SD)	291 (119)	318 (167)
p	0,38	0,15
T-Student-Test	p=0,56	

Tab. 19. Darstellung der Verteilung der Netzhautdicke (CRT) nach der Behandlung von 23 Patienten mit ZVV und 12 Patienten mit VAV.

3.11. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie bei Patienten mit vorheriger Einnahme von Blutverdünnern

11 Patienten haben schon früher, aufgrund der systemischen kardiovaskulären Erkrankungen, gerinnungshemmende Medikamente eingenommen. Um die Frage zu beantworten, ob die Einnahme von Blutgerinnungshemmern einen Einfluss auf das Therapieergebnis hat, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: ohne und mit vorheriger Einnahme von Blutgerinnungshemmern.

Visus nach der Therapie	Patienten ohne vorherige Blutgerinnungshemmer	Patienten mit vorherigen Blutgerinnungshemmern
n	24	11
Min - Max	0,05 - 0,80	0,04 - 0,90
Me	0,40	0,30
X (SD)	0,40 (0,25)	0,36 (0,33)
p	0,070	0,048
U-Mann-Whitney-Test	p=0,60	

Tab. 20. Darstellung der Visusverteilung nach der Behandlung in zwei Gruppen: Patienten ohne vorherige (n=24) und mit (n=11) vorheriger Blutgerinnungshemmereinnahme.

CRT nach der Therapie	Patienten ohne vorherige Blutgerinnungshemmer	Patienten mit vorherigen Blutgerinnungshemmern
n	24	11
Min - Max	58 - 558	140 - 615
Me	260	261
X (SD)	294 (121)	316 (169)
p	0,15	0,14
T-Student Test	p=0,66	

Tab. 21. Darstellung der Verteilung der Netzhautdicke (CRT) nach der Behandlung in zwei Gruppen: Patienten ohne vorherige (n=24) und mit (n=11) vorheriger Blutgerinnungshemmereinnahme.

In beiden Fällen (Tabelle 20. und 21.) zeigen sich bei allen Patienten ähnliche Mediane und damit keine signifikanten Unterschiede bei Visus und CRT ($p=0,6$ und $p=0,66$) nach der Therapie.

3.12. Visusentwicklung, Reduktion der Netzhautdicke und Laserkoagulationsnotwendigkeit nach der Therapie bei den Patienten mit unterschiedlicher Anzahl von Injektionen

Die Anzahl der Injektionen wird nach den Empfehlungen der DOG bei retinalen Verschlüssen mit Makulaödem abhängig von der Präsenz des Makulaödems indiziert und monatlich fortgesetzt. Die Tabellen 22. und 23. zeigen, dass die beiden Gruppen, sowohl mit geringerer (1-2), als auch mit höherer Anzahl der Injektionen (≥ 3) keinen signifikanten Unterschied im Endvisus, sowie in der Netzhautdicke aufweisen.

Visus nach der Therapie	Gruppe der Patienten mit geringerer Anzahl der Injektionen (1-2)	Gruppe der Patienten mit höherer Anzahl der Injektionen (≥ 3)
n	18	17
Min - Max	0,05 - 0,90	0,04 - 0,90
Me	0,30	0,40
X (SD)	0,37 (0,29)	0,41 (0,27)
p	0,053	0,294
T-Student-Test	p=0,67	

Tab. 22. Darstellung der Visusverteilung nach der Therapie in zwei Gruppen von Patienten mit geringerer Anzahl der Injektionen ($n=18$) und höherer Anzahl der Injektionen ($n=17$).

CRT nach der Therapie	Gruppe der Patienten mit geringerer Anzahl der Injektionen (1-2)	Gruppe der Patienten mit höherer Anzahl der Injektionen (≥ 3)
n	18	17
Min - Max	143 - 615	58 - 558
Me	260	261
X (SD)	301 (143)	301 (132)
p	0,063	0,31
T-Student Test	p=0,99	

Tab. 23. Darstellung der Verteilung der Netzhautdicke (CRT) nach der Behandlung in zwei Gruppen von Patienten mit geringerer Anzahl der Injektionen (n=18) und höherer Anzahl der Injektionen (n=17).

Eine Lasertherapie während der Behandlung mit Anti-VEGF wurde bei 8 Patienten (22,9%) durchgeführt, bei 27 Patienten (77,1 %) war die Lasertherapie nicht indiziert. Die erhaltene Anzahl der Injektionen spielt dabei keine Rolle. Die Lasertherapie war bei 4 Patienten mit geringerer Anzahl an Injektionen und bei 4 Patienten mit ≥ 3 Injektionen notwendig. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

	Gruppe der Patienten mit geringerer Anzahl der Injektionen (1-2)	Gruppe der Patienten mit höherer Anzahl der Injektionen (≥ 3)
Lasertherapie Notwendigkeit	4/18 (22,2%)	4/17 (23,5%)
Der exakte Fisher-Test	p=1,0	

Tab. 24. Lasertherapie-Notwendigkeit in zwei Gruppen von Patienten mit geringerer Anzahl der Injektionen (n=18) und höherer Anzahl der Injektionen (n=17).

3.13. Visusentwicklung nach der Hämodilutionstherapie

Die Frage, ob die Patienten mit Venenverschluss stationär behandelt werden sollten, oder ob die ambulante Durchführung der Behandlung völlig ausreichend ist, bleibt nach wie vor umstritten und wird sowohl in der Fachliteratur als auch in der klinischen Praxis kontrovers diskutiert.

Die Hämodilutionstherapie mittels 6% HAES- und Trental-Infusionen war nicht bei allen Patienten möglich: bei vier Patienten aufgrund des niedrigen Hämatokrits und bei fünf Patienten aufgrund des erhöhten Blutdrucks (bestehender Blutdruck über 160/95 mmHg). Insgesamt konnte die Therapie mit HAES bei 80% der Patienten angewendet werden. Auch die Infusion mit Trental war nicht immer möglich. 20% der Patienten konnten aufgrund der Nebenwirkungen, wie z. B. Magendarm-Probleme, Hautödem oder Schwindel, das Medikament nicht vertragen. Alle Patienten bekamen vor der Entlassung eine intravitreale Injektion mit Bevacizumab.

Die Tabelle 25. stellt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Visus bei der Aufnahme und zur Entlassung dar.

	Visus bei der Aufnahme	Visus zur Entlassung
n	35	35
Min - Max	0,002 -1,0	0,030 - 1,0
Me	0,20	0,25
X (SD)	0,23 (0,21)	0,32 (0,25)
p	<0,0002	0,002
Wilcoxon-Test	p=0,002	

Tab. 25. Darstellung der Visusverteilung bei der stationären Aufnahme und zur Entlassung.

3.14. Risikofaktoren

Die retinalen Venenverschlüsse (RVV) teilen sich in Zentralevenenverschlüsse (ZVV) und Venenastverschlüsse (VAV). In unserer Gruppe bilden die Patienten mit ZVV einen 65,7- und die Patienten mit VAV 34,3 - Prozentsatz.

Die Tabellen 26. - 30. zeigen die häufigsten Risikofaktoren bei unseren Patienten mit retinalen Venenverschlüssen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit, Nikotinabusus, vorherige Thrombosen in der Anamnese). Der Einfluss der genannten Risikofaktoren zeigte keinen Unterschied in Bezug auf die angegebenen zwei Venenverschluss-Subtypen (ZVV und VAV). Mittels exakten Fisher-Tests ist bei beiden Verschluss-Subtypen keine statistisch signifikante Korrelation zu finden.

RISIKOFAKTOR	ZVV	VAV
Arterielle Hypertonie	20/23	12/12
Der exakte Fisher-Test	p= 0,54	

Tab.26.

Diabetes mellitus	5/23	3/12
Der exakte Fisher-Test	p= 1,0	

Tab.27.

Koronare Herzkrankheit	3/23	0/12
Der exakte Fisher-Test	p= 0,54	

Tab.28.

Nikotin	3/23	3/12
Der exakte Fisher-Test	p= 0,67	

Tab.29.

Thrombosen in der Anamnese	3/23	1/12
Der exakte Fisher-Test	p= 1,0	

Tab.30.

3.14.1. Glaukom und Okuläre Hypertension (OHT)

Oftmals wird in der Literatur als zusätzlicher Risikofaktor für den ZVV das Glaukom, bzw. die Okulare Hypertension (OHT), diskutiert. In unserer Untersuchung bestand bei 25,7% der Patienten ein Glaukom oder OHT. 26 Patienten zeigten normotone Augeninnendruckwerte. Es kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

	ZVV (n=23)	VAV (n=12)
Patienten mit Glaukom oder OHT	23/6 (26,1%)	12/3 (25%)
Der exakte Fisher-Test	p= 1,0	

Tab. 31. Die ZVV- und VAV-Patienten mit Glaukom oder OHT; Die Korrelation ist nicht statistisch signifikant.

3.14.2. Hämatokrit

Bei jedem Patienten wurde vor der Hämodilutionstherapie der Hämatokrit bestimmt. Durch Absenken des Bluthämatokrits mittels der Hämodilution erreicht man eine bessere retinale Durchblutung.

In der Tabelle 32. sind alle Hkt-Werte dargestellt. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied, welcher jedoch keine statistische Signifikanz ergibt.

Hkt	Männer und Frauen	Männer	Frauen
n	35	11	24
Min - Max	0,358 - 0,469	0,387 - 0,464	0,358 - 0,469
Me	0,409	0,425	0,405
X (SD)	0,410 (0,027)	0,422 (0,021)	0,405 (0,028)
p	0,90	0,93	0,65
T-Student-Test	p= 0,077		

Tab. 32. Charakteristik der Hämatokrit-Verteilung (Hkt) bei allen 35 Patienten: 11 Männer und 24 Frauen.

Den möglichen Hkt-Einfluss auf den Endvisus zeigen die drei folgenden Tabellen (33.-35.).

	Visus nach der Therapie	Hkt bei allen Patienten
n	35	
rs	- 0,113	
p	0,52	

Tab.33.

	Visus nach der Therapie	Hkt bei Männern
n	11	
rs	- 0,123	
p	0,72	

Tab.34.

	Visus nach der Therapie	Hkt bei Frauen
n	24	
rs	- 0,312	
p	0,14	

Tab.35.

In allen Gruppen wurde negative Korrelation nach Spearman Rang festgestellt. Dieser Befund ist von statistisch unwesentlicher Bedeutung ($p > 0,52$; $p > 0,72$; $p > 0,14$).

3.14.3. Lipide

Bei 60% der Patienten (n=21) wurde die Messung der Lipidwerte im nüchternen Zustand (TG, HDL, LDL) durchgeführt.

Lipide	TG	HDL	LDL
n	21	21	21
Min - Max	0,55 - 5,14	0,88 - 2,39	1,47 - 4,80
Me	1,62	1,36	3,28
X (SD)	1,88 (1,22)	1,42 (0,39)	3,31 (0,86)
p	<0,001	0,06	0,61

Tab. 36. Charakteristik der TG, HDL und HDL - Verteilung bei 21 Patienten mit RVV.

Die Mittelwerte der Lipide der untersuchten Patienten waren innerhalb der Norm. Die Triglyzeride lagen unter 1,7 mmol/l. Die HDL-Werte überschritten 1 mmol/l (Mittelwert von 1,42) und die LDL-Werte lagen unter 3,4 mmol/l. Maxima und Minima weisen jedoch eine deutliche Abweichung auf, was einen wichtigen arteriosklerotischen Risikofaktor bildet. Bei zwei Patienten war es notwendig, lipidmodifizierende Medikamente in die Therapie einzubeziehen.

3.14.4. Arterielle Hypertonie

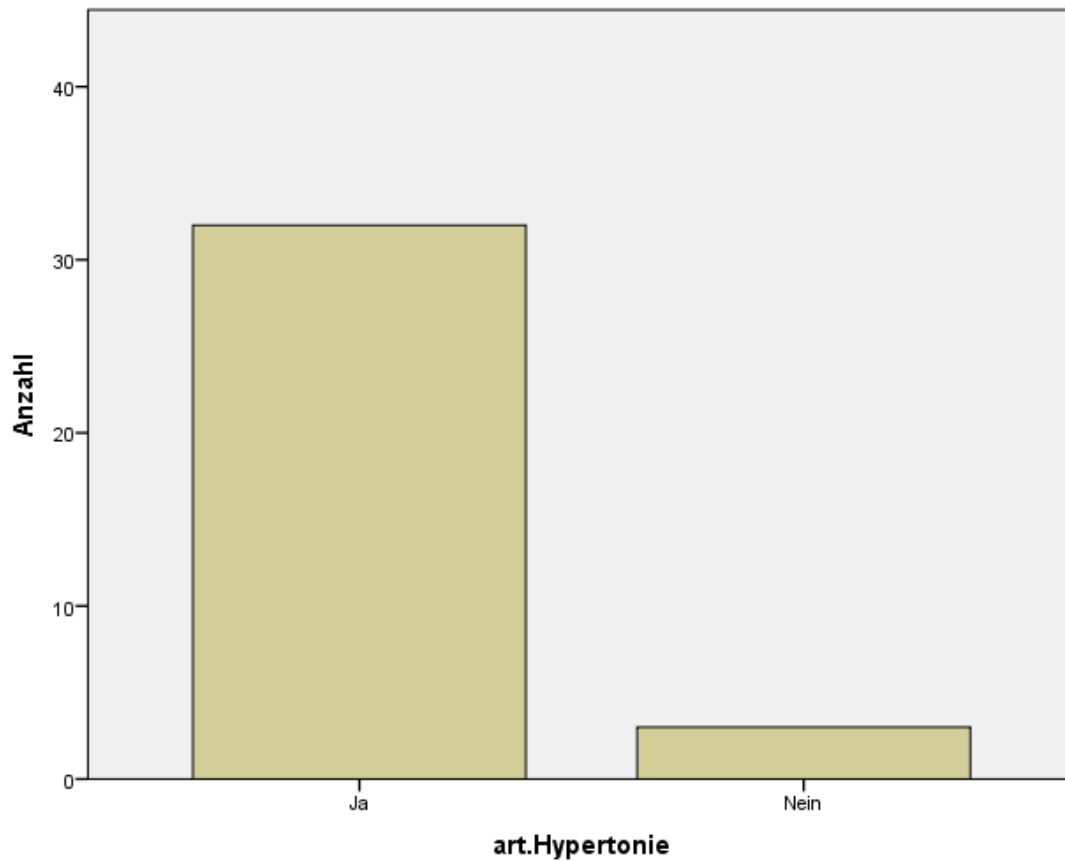


Abb.2. Häufigkeit der Hypertonie bei unseren Patienten.

Anhand der graphischen Darstellung lässt sich feststellen, dass die arterielle Hypertonie bei fast allen unseren Patienten auftritt. Tatsächlich ist es der am häufigsten vorkommende negative Einflussfaktor bei unseren Patienten. Nur drei Patienten haben keinen Bluthochdruck. Bei allen anderen Patienten ist er vor dem Auftreten des Venenverschlusses bekannt oder wird erst in der Klinik festgestellt.

Die Patienten wurden nach dem Kriterium der Blutdruckwerte in zwei Gruppen unterteilt:

- zu der ersten Gruppe gehören Patienten ohne Bluthochdruck (n=3) und 16 Patienten mit besser reguliertem Bluthochdruck, das heißt mit Werten unter 160/95 mmHg während des stationären Aufenthalts;
- zu der zweiten Gruppe gehören die Patienten mit den ungenügend regulierten Blutdruckwerten über 160/95 mmHg (nicht selten im Bereich von 200/100 mmHg).

Visus nach der Therapie	Patienten mit besser reguliertem Bluthochdruck oder ohne Bluthochdruck	Patienten mit ungenügend reguliertem Bluthochdruck
n	19	16
Min - Max	0,05 - 0,90	0,04 - 0,70
Me	0,50	0,20
X (SD)	0,49 (0,28)	0,27 (0,22)
p	0,15	0,038
T-Student-Test	p=0,017	

Tab. 37. Darstellung der Visusverteilung nach der Behandlung bei 19 Patienten mit besser reguliertem Blutdruck (n =16) oder ohne Hypertonie (n =3) und 16 Patienten mit ungenügend reguliertem Blutdruck (über 160/100 mmHg).

Die Tabelle 37. weist einen statistisch signifikanten Unterschied im Bezug auf den Endvisus auf. Die Patienten ohne oder mit besser reguliertem Bluthochdruck zeigten einen deutlich höheren Median (0,50) als die Patienten mit den zu hohen Blutdruckwerten (0,20) während des stationären Aufenthalts.

Fazit: die Patienten mit den höheren, ungenügend regulierten Blutdruckwerten erreichen signifikant schlechtere Endvisusergebnisse nach der Therapie.

4. DISKUSSION

4.1. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie

Die erste Injektion wurde beim stationären Aufenthalt verabreicht. Weitere Injektionen (wenn indiziert) erfolgten ambulant nach den aktuellsten Schemata (DOG-Stellungnahme, 81). Bei Feststellung der Zunahme des Makulaödems mit resultierendem Visusabfall wurde die Anti-VEGF-Therapie monatlich fortgeführt. Der Visus und die zentrale Netzhautdicke (Makuladicke) bilden die zwei entscheidenden Faktoren für die Indikation zur weiteren Injektionsbehandlung. Das Ziel der Anti-VEGF-Therapie ist die Makulaödemreduktion, aber auch Stabilisierung der zentralen Netzhaut und dadurch Sehschärfenverbesserung.

Bei 71,4% der Patienten in unserer Studie führt die Anti-VEGF- und Hämodilutionstherapie zum signifikanten Visusanstieg. Bei 25,7% der Behandelten bleibt der Visus stabil. Wir werten diese Stabilität als Erfolg der Therapie. Nur bei einer Patientin kam es zur minimalen Visusverschlechterung. Des Weiteren zeigt die Therapie einen statistischen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) in der Netzhautdickenreduktion. Der Median der zentralen Netzhautdicke (CRT) ergab bei 35 Patienten $500\mu\text{m}$ vor der Behandlung. Nach der Behandlung betrug diese nur die Hälfte (Median: $260\mu\text{m}$). Dies entspricht in etwa den Ergebnissen in der CRT-Reduktion der Studie von Gesine et al. bei VAV und von Peep et al. bei ZVV, die den Einfluss des Bevacizumab bei Makulaödem untersuchten (18, 24). Die Mehrheit der Arbeiten bestätigt einen signifikanten Visusanstieg und gute Stabilisierung der zentralen Netzhaut nach Anti-VEGF-Therapie.

Man kann vermuten, dass zwischen Ödem im Makulabereich und Sehschärfe eine Korrelation besteht, das heißt je geringer das Ödem ist, umso besser ist der Visus. Die Vermutungen werden aber sowohl in unserer Studie, als auch in der Literatur nicht bestätigt. Spaide et al. können keine Korrelation zwischen dem Visusanstieg und der Makulaödemreduktion beweisen (56). Die Makuladicke (CRT) kann anhand des Visus nicht bestimmt werden. Anhand der Sehschärfe kann man ebenfalls keine Angaben über die zentrale Netzhautdicke machen. Diesbezüglich müssen beide Parameter routinemäßig untersucht werden. Die OCT-Aufnahmen dürfen die Sehschärfeprüfungen nicht ersetzen (68).

4.2. Risikofaktoren bei Patienten mit RVV; Prognostische Faktoren unter Berücksichtigung der Therapie

VEGF-Hemmer werden in der Ophthalmologie weltweit verwendet. Mehrere retrospektive, prospektive und randomisierte Studien befassen sich mit diesem Therapieansatz. Hinsichtlich der verschiedenen Einflüsse und Risikofaktoren bei der Durchführung von intravitrealer Anti-VEGF-Therapie bestehen in der Literatur relativ wenige Angaben.

4.2.1. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie hinsichtlich des Alters

Patienten in unserer Analyse erlitten einen RVV im Alter zwischen 42 und 87 Jahren. Der Altersdurchschnitt lag bei 68 Jahren. Dies entspricht den Angaben aus der Literatur, bei denen der Häufigkeitsgipfel der RVV zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr liegt (3).

Die Mountain-Eye-Studie zeigt, dass RVV häufiger mit zunehmendem Alter, besonders im Alter von 70 Jahren, auftreten (20, 23). In dieser Studie waren weniger Patienten unter 50 Jahre alt. In unserer Analyse waren ebenso nur 3 Probanden unter 50 Jahre alt, was diese Beobachtung bestätigt. Wir teilten unser Patientenkollektiv nach dem Alter in zwei Gruppen, unter und über 70 Jahre. In beiden Gruppen wurde eine statistisch signifikante Visusverbesserung und zentrale Netzhautdickenreduktion erreicht. Beim Endvisus konnten wir, bezüglich der beiden Altersgruppen keine signifikanten Visusunterschiede feststellen. DRCR.net und BRVO-Studie stellen das jüngere Alter nicht als signifikant prognostischen Faktor dar (69).

Demgegenüber zeigte die SCORE-Studie, dass nur ein jüngeres Alter signifikant ein prädiktiver Faktor für ein besseres Visusoutcome ist (68, 69). Jüngere Gewebe scheinen eine bessere Erholungstendenz zu zeigen und damit einen besseren Endvisus zu erreichen (69).

4.2.2. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke im Abhängigkeit vom Visus und Netzhautdicke bei der Erstvorstellung

Die initiale Sehschärfe war in unserer Studie von signifikanter Bedeutung. Die Patienten in einer Gruppe mit einem besseren Visus (von $\geq 0,2$) bei der ersten Vorstellung haben einen statistisch signifikant besseren Endvisus als die Patienten mit einem initialen Visus unter 0,2. Ebenso in der Arbeit von Rehak et al. werden die Patienten mit einem Visus $\leq 0,1$ als prognostisch ungünstig

angesehen (80). In den Literaturangaben lässt sich abgrenzen, dass der Ausgangsvisus beim Visusverlauf die wichtigste Rolle spielt (61). Die CRVO-Studie zeigt, dass die Patienten mit einem initialen Visus $>0,5$ bei ZVV ohne Behandlung bessere Chancen haben diesen zu erreichen; bei 65% der Patienten ist er nach 3 Jahren so geblieben. Bei deutlich schlechterem initialen Visus von $<0,1$ erreichen nur 20% der Patienten einen Visusanstieg (3, 4, 38). Bei mittlerem initialen Visus zeigten 21% der Patienten eine Verbesserung und 38% eine Verschlechterung auf. Es wird in mehreren Studien nachgewiesen, dass die unbehandelten, besonders älteren Patienten, mit initialem schlechterem Visus mit schlechterem Endvisus resultieren, oft mit neovaskulären Komplikationen (44). Die Studie von Hayreh, mit der größten Hemi-ZVV-Patientenanzahl, zeigt, dass es nur bei 6% der Patienten mit initialem Visus von $\geq 0,3$ zur Visusverschlechterung kam. 50% der Patienten zeigen sogar eine Besserung (45).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Ausgangsvisus ein sehr empfindlicher Indikator der Sauerstoffkonzentration in der Makula ist und einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt. Diese Theorie wird durch unsere Ergebnisse gestützt. Ebenso in der Arbeit von Gesine et al. stellt sich der bestkorrigierte baseline Visus als prädiktiver Faktor bei der Therapie mit Bevacizumab bei VAV heraus (18). Die länger bestehende Flüssigkeit zwischen und unter den Netzhautschichten führt zu irreversiblen Schäden in einer Netzhautzellschicht, im retinalen Pigmentepithel (RPE). Daraufhin kommt es letztendlich, trotz Flüssigkeitsreduktion, zu einer Visusverschlechterung. Es ist unerlässlich, die Patienten streng darauf hinzuweisen, dass der Behandlungsbeginn nicht verzögert werden darf.

Demgegenüber spielt initial die zentrale Netzhautdicke keine Rolle für die Prognose der Visusentwicklung bei unserem Patientengut. Es wird kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe (n=17) mit präoperativer CRT von weniger als $500\mu\text{m}$ und der Gruppe (n=18) mit CRT $\geq 500\mu\text{m}$ festgestellt.

4.2.3. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie in Bezug auf die Anamnesedauer

Über die Hälfte unseres Patientenkollektivs (n=19) stellte sich in der Klinik aufgrund der kürzer als <14 Tage dauernden Sehstörung vor. Nur 9 Patienten davon berichteten über eine nur 3-Tage-dauernde Beschwerdesymptomatik. Die zweite Patientenhälfte (n=16) hat eine Anamnesedauer von ≥ 14 Tage. Trotz unterschiedlicher Verschlussdauer konnten fast alle

Patienten in unserer Studie nach stationär geführter Hämodilutionstherapie und einmaliger Injektion von Bevacizumab eine signifikante Visusverbesserung erreichen.

Es konnte keine statistische Signifikanz im Endvisus zwischen beiden Patientengruppen mit Anamnesedauer unter oder über 14 Tage festgestellt werden. Das liegt wahrscheinlich an den kleinen Gruppen unserer Analyse. Eine kleine Studie von Abegg mit vergleichbarer Patientenanzahl zeigt auch gute Visusresultate bei späterer Behandlung der Verschlüsse mit VEGF-Inhibitoren (50).

Demgegenüber betonen mehrere Autoren die Rolle der frühzeitigen Anti-VEGF-Behandlung, weil ein länger bestehendes Makulaödem irreversible Schäden hervorrufen kann.

Von Bedeutung ist die neueste DOG-Stellungnahme, in welcher eine frühzeitige Behandlung des Makulaödems indiziert und jede Verzögerung der Anti-VEGF-Therapie von Nachteil ist (13). In der SCORE-Studie zeigen die Autoren, dass ein kurz bestehendes Makulaödem auch ein prädiktiver Faktor für die besseren Visusergebnisse ist (69). Die CRUISE-Studie zeigte schlechtere Visusergebnisse trotz Ödemreduzierung bei der verzögerten intravitrealen Therapie (13).

4.2.4. Visuentwicklung hinsichtlich der Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung ist in der vorliegenden Arbeit nicht gleichmäßig: 24 Frauen und 11 Männer werden diagnostiziert und behandelt. Es konnte statistische Signifikanz zwischen beiden Gruppen bewiesen werden. Der geschlechtsspezifische Unterschied zwischen Männern und Frauen ist wahrscheinlich durch die geringere Anzahl von Männern und unterschiedliche Größe der Gruppen erklärbar. Dieser Unterschied ist damit zu begründen, dass die Frauen wahrscheinlich eine Sehstörung früher wahrnehmen und schneller zum Arzt gehen. Die Lebenserwartung der Frauen ist um ca. 8 Jahre länger als die der Männer, was auch eine Rolle spielen kann. In der Literatur gibt es keine Unterschiede im Auftreten der RVV zwischen den Geschlechtern (3, 4, 20, 23). Ach T. et al. fanden, dass das Geschlecht kein prognostischer Faktor ist (44).

4.2.5. Visuentwicklung hinsichtlich der Verschlusslokalisation (VAV, ZVV)

Bei der Auswertung der Krankenakten kamen häufiger Patienten mit Zentralenvenenverschluss als mit Venenastverschluss vor. In der Klinik werden häufiger Patienten mit schwierigeren

Krankheitsbildern vorgestellt und wahrscheinlich sind deshalb mehr Patienten mit ZVV (n=23) als Patienten mit VAV (n=12) zur stationären Behandlung gekommen. Alle behandelte Patienten mit VAV sowie mit ZVV zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Endvisus ($p=0.99$) oder beim der postoperativen Netzhautdickezustand ($p= 0,56$) hinsichtlich der Verschlusslokalisation.

4.2.6. Visusentwicklung und Reduktion der Netzhautdicke nach der Therapie hinsichtlich der vorherigen Einnahme von Blutverdünnern

Der Thrombus entsteht sekundär als Folge der Gefäßverengung sowie massiven Turbulenzen und resultierender Blutstauung (4, 5, 6, 10, 20, 60, 77). Aus diesem Grund spielen wahrscheinlich die Blutverdünnungsmedikamente bei den retinalen Venenverschlüssen keine Rolle. Oft erkranken die Patienten trotz Blutverdünnungsmedikamenteneinnahme, wie z.B. Aspirin-, Plavix- oder Falithrom-Einnahme. 11 Patienten in unserer Arbeit wurden schon aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit solchen Medikamenten vorbehandelt. Die Vorbehandlung mit Antikoagulantien hat bei dieser Patientengruppe aber statistisch keinen Einfluss auf den Endvisus und die zentrale Netzhautdicke.

Die Beaver-Dam-Eye-Studie beweist, dass die Einnahme von ASS die Inzidenz retinaler Venenverschlüsse nicht senkt. Es ist auch in der akuten Phase des Verschlusses nicht empfehlenswert, weil es zu verstärkten retinalen Blutungen kommen kann (54, 62). Anfang 2008 wurde die Behandlung bei 8 unserer Patienten mit Heparin stationär durchgeführt und daran anschließend die Medikation mit halbjährlichem ASS-100 mg/d für ein halbes Jahr empfohlen. Inzwischen wird diese Therapie von der DOG nicht mehr empfohlen.

Hayreh et al. fanden bei 707 untersuchten Augen, dass die Patienten unter Einnahme von ASS oder anderen Antikoagulantien signifikant mehr retinale Blutungen sowie einen schlechteren Endvisus aufweisen (62, 100). Die Blutungen können zarte retinale Strukturen zerstören (100). Es wird postuliert, dass das sogenannte „blood thunder“ oder „tomato ketchup“ Phänomen iatrogen durch ASS verursacht wird (62). Koizumi H. et al. fanden Aspirin, Warfarin und Glaukom als unabhängige Risikofaktoren für RVV. Auch andere Autoren sind der Meinung, dass die Patienten, die einen Venenverschluss unter Antikoagulanzen entwickeln, schwerere Befunde aufweisen (76).

Die Patienten, die schon mit gerinnungshemmenden Medikamenten aufgrund der kardiovaskulären Erkrankungen behandelt werden, sollen trotz RVV-Entwicklung die Therapie

fortsetzen, weil die lebenswichtigen Organe im Vordergrund stehen. Es gibt aber Patienten, die ASS einnehmen, weil sie an eine vorteilhafte Wirkung glauben. Bei solchen Patienten soll die Einnahme beendet werden (62).

4.2.7. Unterschiedliche Anzahl der Injektionen, Lasertherapie-Notwendigkeit

Eine Patientengruppe (n=18) in unserem Patientenkollektiv bekam 1 bis 2 Injektionen mit VEGF-Hemmern und die zweite Patientengruppe (n=17) 3 bis 8, abhängig von der Präsenz des Makulaödems und der Visusminderung. Es konnte kein signifikanter Unterschied beim Endvisus zwischen den zwei Gruppen mit unterschiedlicher Injektionsanzahl festgestellt werden.

Dies entspricht den Studien von Spaide et al., in denen keine Visusänderung bezüglich der Spritzenanzahl gefunden worden ist (56). An unserer Studie lässt sich nicht beurteilen, warum manche Patienten nach der ersten Spritze mit einem Visusanstieg reagierten und stabil bleiben, und warum bei anderen die Behandlung wiederholt werden musste. Mehr Injektionen bringen nicht unbedingt bessere Visusergebnisse (18). Es wird auch postuliert, dass es zu einem erneuten Makulaödem, sogenannten Rebound-Phänomen kommen kann, das heißt ein wiederholtes Auftreten eines Makulaödems nach der Injektionstherapie mit einem schwereren Verlauf als vor der Behandlung (29).

Bei 23% der Patienten unserer Analyse musste unabhängig von Anti-VEGF- und Hämodilutionstherapie aufgrund der Ischämie der Netzhaut und damit verbundenem Neovaskularisationsrisiko zusätzlich eine Laserkoagulation durchgeführt werden; 4 Patienten mit geringerer Anzahl der Injektionen (1-2) und 4 Patienten mit ≥ 3 Injektionen. Bei 77,1 % war keine Laserbehandlung notwendig. Die geringere Anzahl der mit dem Laser behandelten Patienten, also geringere Konversionsrate des nicht-ischämischen Verschlusses in die ischämische, laserbedürftigem Form, ist die Folge der wirkenden Anti-VEGF-Therapie.

4.2.8. Hämodilutionstherapie

Das Ziel der Hämodilutionstherapie bei den Patienten mit retinalen Venenverschlüssen ist die Verbesserung der Mikrozirkulation im retinalen Gefäßnetz. Es ist wichtig, die Blutviskosität mit Plasmaexpander und Rheologika oder sogar mit einem Aderlass zu senken, weil die Viskosität beim verminderten Blutfluss logarithmisch ansteigt. Intravitreale Injektionen können die Blutfließeigenschaft allein nicht beeinflussen. In der klinischen Anwendung ist die Wirksamkeit

der intravitrealen Therapie besser belegt, wenn die Mikrozirkulation durch Hämodilution vorher beeinflusst ist.

Erste Berichte über gute Visusergebnisse nach einer Hämodilutionstherapie bei retinalen Venenverschlüssen konnten durch Widerholt et al. (1980) nachgewiesen werden. Bei unserem Patientengut kam es zu signifikantem Visusanstieg nach der Hämodilution und einmaliger intravitrealer Anti-VEGF-Applikation, unabhängig von der Verschlussdauer. Bei vier Patienten war wegen zu niedrigem Hämatokrit-Wert die Therapie mit HAES-Infusionen nicht indiziert. Bei fünf Patienten waren die Blutdruckwerte trotz blutdrucksenkender Therapie zu hoch, sodass bei denen auf Plasmaexpander verzichtet wurde. Die rheologische Therapie mit Pentoxifyllin konnten wir bei 28 Patienten durchführen. Bei sieben Patienten musste die Therapie aufgrund der Unverträglichkeit abgebrochen werden. Ein Aderlass erfolgte bei fünf Patienten aufgrund der sehr hohen Hkt-Werte. Widerholt et al. postulieren, dass es außer der schwersten Anämie und Thrombozytose keine absolute Hämodilutionskontraindikationen gibt (94).

Alle bis jetzt publizierten Studien, einschließlich unserer Ergebnisse, zeigten nur Vorteile der Hämodilutionstherapie. Randomisierte kontrollierte Studien aus den 80-er und 90-er Jahren zeigen im Vergleich zu den nicht behandelten Patienten eine signifikante Visusverbesserung nach der Hämodilution auf (4, 10, 30, 82, 86). In der kontrollierten randomisierten Studie von Glacet-Bernard et al. konnte die bessere Visusprognose bei Augen mit ZVV nach der Hämodilutionstherapie nachgewiesen werden. Des Weiteren wurden die retinale Blutzirkulationszeit und hämatologische Parameter in der Studie verbessert (30). Hansen et al. beziffern eine deutliche Verbesserung der finalen Sehschärfe nach der Hämodilution um 27-35%. Demgegenüber können die unbehandelten Patienten mit einer Besserung nur um 10-14% nach 3-12 Monaten rechnen. 37-39% der Patienten mit ZVV haben nach Hämodilution einen Visusanstieg ≥ 3 Zeilen nach einem Jahr statt 0-11% ohne Therapie. 46-76% der behandelten Patienten mit VAV erreichten $\geq 2,5-3,3$ Zeilen nach einem Jahr statt 8-43%. Dennoch sind wegen geringer Patientenzahl diese Studien nicht aussagekräftig.

4.2.9. Häufigkeit von lokalen Risiken: Glaukom/ Okuläre Hypertension (OHT)

Lokale Risikofaktoren für einen Venenverschluss werden in der Literatur ganz oft diskutiert. Glaukom und Okuläre Hypertension (OHT) gelten als Risikofaktoren beim Zentralvenenverschluss und Hemizentralvenenverschluss (45). Das Auftreten des Glaukoms bei Patienten mit Venenastverschluss ist mit der normalen Population vergleichbar (91). Als

bedeutendster lokaler Faktor für die Entstehung eines ZVV wird das Glaukom mit einer Inzidenz von 23-69% genannt (3, 61). Primäres Engwinkelglaukom tritt bei ZVV mit der Häufigkeit von 0 bis 9% auf (91). Das Risiko für RVV bei den Patienten mit einem Glaukom ist 5- bis 10-fach erhöht (3, 10). Aus diesem Grund soll bei jedem Patient mit einem ZVV obligatorisch eine Glaukomdiagnostik erfolgen.

Anhand unserer, im Vergleich kleinen, Probandenanzahl konnte zu diesem Thema kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Vier Patienten mit ZVV und zwei mit Hemi-ZVV leiden an einem Glaukom. Bei zwei Patienten mit ZVV wurde das Glaukom neu festgestellt und musste medikamentös behandelt werden. Bei einem Patienten mit VAV wurde eine okuläre Hypertension festgestellt.

4.2.10. Häufigkeit von allgemeinen Risiken:

Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Koronare Herzkrankheit

Die Pathogenese der RVV ist als multifaktoriell anzusehen.

Ein Diabetes mellitus (DM) trat bei 8 Patienten unserer Analyse auf. Patienten mit diabetischer Retinopathie sind aus unserer Studie ausgeschlossen. Nicht von allen Autoren wird Diabetes mellitus als Risikofaktor der RVV bewertet (20). In unserer Arbeit konnten wir ebenso keine Korrelation finden. Rehak et al. stellen den DM als Risikofaktor für RVV von geringer Bedeutung dar. In der Meta-Analyse von O'Mahoney ist die Prävalenz von DM nur leicht erhöht im Vergleich zu Kontrollen (54).

In unserer retrospektiven Studie wurde das Lipidogramm bei 60% der Patienten durchgeführt. Zwei Patienten mussten aufgrund der deutlich erhöhten Lipidwerte entsprechend behandelt werden. Obwohl die Mittelwerte der Lipide der untersuchten Patienten innerhalb der Norm waren, zeigten doch Minima und Maxima in unserer statistischen Auswertung große Abweichungen, was die Entstehung von Verschlüssen beeinflussen kann. In vielen Studien wird Hyperlipidämie als sehr wichtiger Prädispositionsfaktor betont, der bei RVV sogar doppelt so häufig auftritt (20). Die entstehende Gefäßverengung und Gefäßwandversteifung (Arteriosklerose) führt zu einem erhöhten retinalen Venenverschlussrisiko (7).

Nikotinabusus ist besonders im jüngeren Alter häufig. Eine positive Anamnese wird bei insgesamt 7 Patienten gefunden. Es waren nur 3 Patienten unter 50 Jahre alt: einer im Alter von 42, einer von 44 und einer von 46 Jahren. Zwei dieser 3 Patienten rauchen. Bei allen 35 Patienten ist mindestens ein Risikofaktor für die Entstehung der RVV gefunden worden. Es sind keine Patienten in unserer Auswertung unter dem 45. Lebensjahr ohne Risikofaktoren. Bei jüngeren Patienten ist der Nikotinabusus als Risikofaktor in erster Linie zu nennen.

Eine koronare Herzkrankheit wurde bei 3 Fällen in unserem Patientenkollektiv anamnestisch bestätigt. Interessanterweise zeigen in der SCORE-Studie die Patienten mit VAV ohne koronare Herzerkrankung einen besseren Visusoutcome und bei Patienten mit ZVV wird eine fehlende koronare Erkrankung in der Anamnese nicht als ein signifikanter prädikativer Faktor betrachtet (69).

4.2.11. Visuentwicklung nach der Therapie bei Patienten mit besser reguliertem Blutdruck oder ohne Hypertonie und bei Patienten mit ungenügend reguliertem Blutdruck

Der am häufigsten auftretende Risikofaktor bei unseren Patienten war der Hypertonus. Schon im Jahr 1976 zeichnete Rubenstein die Hypertonie als Kernproblem bei retinalen Venenverschlüssen (96). Die Meta-Analyse von O'Mahoney weist eine signifikante Assoziation mit ZVV und VAV auf (54). Hypertonie kann die retinalen Strukturen durch reduzierte retinale Durchblutung und verringerte perifoveale kapilläre Strömungsgeschwindigkeit schädigen. (75). Chronisch erhöhte Blutdruckwerte können die Entstehung einer Arteriosklerose begünstigen, was zur Steigerung des Widerstands des Blutflusses, Minderdurchblutung im Bereich der choroidalen Zirkulation, sowie degenerativen Veränderungen, wie Apoptose der retinalen vaskulären Zellen führen kann (51, 75).

Bei den von uns untersuchten 32 Patienten unserer Analyse ist ein hoher Blutdruck bekannt oder konnte während des stationären Aufenthaltes neu festgestellt werden. Die Hälfte der Patienten zeigt Blutdruckwerte über 160/95 mmHg bis über 180/100 mmHg oder 210/110 mmHg. Wir teilen alle Patienten in zwei Gruppen auf. In der ersten Gruppe befinden sich 16 Probanden mit Blutdruckwerten unter 160/95 mmHg und 3 ohne Hypertonie. Zur zweiten Gruppe gehören alle Probanden mit sehr hohen Blutdruckwerten trotz häuslicher Medikamenteneinnahme oder ohne bisherige Behandlung. Alle Patienten werden mit VEGF-Hemmern aufgrund des Makulaödems

bei retinalem Venenverschluss behandelt. Die Patienten mit „besseren Blutdruckwerten“ erreichten letztendlich signifikant bessere Visusergebnisse als die Patienten mit „schlechteren Blutdruckwerten“. Dieser Befund entspricht den Angaben in der Literatur. Karia N. betont ebenfalls, dass die unkontrollierte oder neu diagnostizierte Hypertonie häufiger bei älteren Patienten vorkommt und auch zu Rezidiven der Verschlüsse tendiert (20). In der Blue-Mountain-Eye-Studie wird angemerkt, dass eine entsprechende Blutdruckregulation ein wichtiger Faktor bei der Verhinderung der RVV ist (23).

5. ZUSAMMENFASSUNG

5.1. Wirkung der Anti-VEGF Therapie

Die intravitreale Anti-VEGF-Therapie ist ein sehr sicherer minimal-invasiver Eingriff. Sie führt zur signifikanten Verbesserung des Visus und minimiert, beziehungsweise verhindert proliferative Komplikationen bei Patienten mit Visusverschlechterung aufgrund eines Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. Die Patienten tolerierten die Behandlung sehr gut.

Es kam während der Behandlungszeit zu keinen schweren Ereignissen im Sinne von Endophthalmitis, Netzhautforamen, Kataraktbildung, Netzhautablösung oder Glaskörperblutung. Die einzigen postoperativen Komplikationen waren die Veränderung am vorderen Augenabschnitt im Sinne einer Bindehautunterblutung oder ein milder postoperativer Druckanstieg, der mittels Parazentese, Acetazolamid-Tabletten oder lokalen Antiglaukomatosa behandelt wurde. Es ist zu betonen, dass es während der Behandlung und der Kontrollen in unserer Klinik in keinem Fall zu proliferativen Komplikationen kam. Darüber hinaus ist zu betonen, dass es in keinem Fall zu einem kardiovaskulären Ereignis nach der Anti-VEGF-Therapie kam. Die systemischen Ereignisse (Apoplex 0,6%; TIA 0,4%; MI 0,4%; Angina pectoris 0,4%, arterielle HT 1%) wurden im Behandlungszeitraum bei der Zulassungsstudie beobachtet (13), obwohl der Zusammenhang nicht bewiesen wurde. Die Sicherheit der Anti-VEGF-Therapie wird immer wieder erörtert. Bis jetzt beweist die Studie ein sicheres Profil.

In der klinischen Anwendung zeigte sich, dass um eine Netzhautstabilisierung zu erreichen, oft die Behandlung wiederholt werden muss (29). Dies zu optimieren, stellen Injektionen mit längerem Zeitintervall zwischen den Re-Injektionen eine zukünftige Alternative dar, beispielweise durch neue Medikamente wie Aflibercept. Große Hoffnung stellen auch neue biodegradative Implantat-Systeme dar, die längere Zeit im Glaskörper bleiben können und langsam den Wirkstoff abgeben. Momentan steht schon bei der Behandlung der retinalen Venenverschlüsse ein intravitreales dexamethasonhaltiges Implantat als eine alternative Behandlung zu den VEGF-Hemmern zur Verfügung. Vorteilhaft ist das längere Zeitintervall zwischen den Injektionen, auch die Kontrollen sind dadurch nicht so häufig. Aufgrund der kortisonbedingten möglichen Trübungen der Linse ist diese bei jüngeren Patienten nicht empfehlenswert. Dasselbe betrifft aphake Patienten oder Patienten mit Vorderkammerlinsen

aufgrund des Risikos der Implantat-Verschiebung in die Vorderkammer und dadurch bestehender Gefahr der Entstehung von Hornhautschäden durch Endothelkontakt. Bei den Patienten mit fortgeschrittenem Glaukom sowie bei Steroidrespondern kann nur eine Anti-VEGF-Therapie durchgeführt werden (13).

5.1. Internistische Betrachtungsweise

Ein wesentlicher Punkt der Arbeit besteht darin, dass intensive Blutdruckkontrollen bei Patienten mit hypertensiven Veränderungen am Augenhintergrund den Visusverlust und im weiteren die systemische Morbidität verhindern und demzufolge eine Verlängerung der Lebenserwartung erreicht werden kann. Das Management von modifizierbaren Risikofaktoren soll im Vordergrund jeder Venenverschlussbehandlung stehen. Wie unsere Studie zeigt, ist der schlecht regulierte Blutdruck für den Endvisus prognostisch ungünstig. Die Patienten mit ungenügend reguliertem Hypertonus erreichten trotz der Hämodilution und intravitrealer Therapie signifikant schlechtere Visusergebnisse als die Patienten mit besser regulierten Blutdruckwerten oder ohne Hypertonie. Der Bluthochdruck muss obligatorisch optimiert werden, um der Entwicklung der Erkrankung am zweiten Auge vorzubeugen sowie die kardiovaskuläre Ereignisrate zu verringern. In einer größeren Meta-Analyse wurde gezeigt, dass eine Verringerung des systolischen Blutdrucks um 20 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 10 mmHg bei den Patienten ohne kardiovaskuläre Krankheiten das Risiko der kardiovaskulären Mortalität um die Hälfte verringert (99).

Im Weiteren soll die Rolle der arteriellen Hypertonie bei der Entstehung der retinalen venösen Verschlüsse aufgezeigt werden. Dabei ist zu untersuchen, ob die exzessive Blutdrucksenkung bei akuten RVV einen positiven oder negativen Einfluss hat.

Wichtig ist die Führung weiterer prospektiver, randomisierter Studien mit großer Probandenanzahl und Subgruppen, die die Sicherheit der neuen Therapie prüfen und dadurch die Optimierung der Behandlung bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen ermöglichen, denn „Vein occlusion remains a challenging ocular disease to treat“ (65).

6. BIBLIOGRAFIE

1. Lattanzio R, Torres Gimeno A, Battaglia Parodi M, Bandello F: Retinal Vein Occlusion: Current Treatment. *Ophthalmologica* 2011; 225(3): 135-143
2. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB: Natural History of Visual Outcome in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2011 Jan; 118(1): 119-133
3. Lang G.E., Lang S.J.: Venöse und arterielle Gefäßverschlüsse der Netzhaut. *Klein Monbl für Augenheilkd* 2012 Jan; 229(1): 73-92
4. Coscas G, Lowenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Mones J, de Smet M, Soubrane G, Staurenghi G: Management of retinal Vein Occlusion - Consensus Document. *Ophthalmologica* 2011; 226(1): 4-28
5. Keane PA, Sadda SR: Retinal vein occlusion and macular edema – critical evaluation of the clinical value of ranibizumab. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 771 - 781
6. Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J: Retinale vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA Journal* 2010 Jun; 1(2):253-261
7. Rehak J, Rehak M: Branch Retinal Vein Occlusion: Pathogenesis, Visual Prognosis, and Treatment Modalities. *Curr Eye Res.* 2008 Feb; 33(2): 111-131
8. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, Nguyen HP, Wang JJ, Wong TY: Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010 Jun; 117(6):1094-1101
9. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen HP, Wong TY: Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010 Jun; 117(6): 1113-1123
10. Mirshahi A, Feltgen N, Hansen LL, Hattenbach LO: Retinal Vascular Occlusions: an interdisciplinary Challenge. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105(26); 474-9
11. Biancardi AL, Gadelha T, Borges WI, Vieira de Moraes H Jr, Spector N: Thrombophilic mutations and risk of retinal vein occlusion; *Arq Bras Oftalmol.* 2007 Nov-Dec; 70(6): 971-4
12. Channa R, Smith M, Campochiaro PA: Treatment of macular edema due to retinal vein occlusions; *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 705-713
13. DOG, RG, BVA: Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der retinologischen Gesellschaft und Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur

- Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss, Therapeutische Strategien. *Der Ophthalmologe* 2012 Aug; 109(8); 818-831
14. Werther W, Chu L, Holekamp N, Do DV, Rubio RG: Myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2011 Mar; 129(3): 326-31
 15. Baker ML, Hand PJ, Wang JJ, Wong TY: Retinal signs and stroke: revisiting the link between the eye and brain. *Stroke* 2008 Apr; 39(4): 1371-9
 16. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A: Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. *Ophthalmology* 2012 Jun; 119(6): 1184-9
 17. Rehak M, Krcova V, Slavik L, Fric E, Langova K, Ulehlova J, Rehak J: The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. *Can J Ophthalmol.* 2010 Apr; 45(2): 171-5
 18. Jaissle GB, Szurman P, Feltgen N, Spitzer B, Pielen A, Rehak M, Spital G, Heimann H, Meyer CH; Retinal Vein Occlusion Study Group: Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 Feb; 249(2):183-92
 19. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM: The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000; 98:133-41
 20. Karia N.: Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol.* 2010 Jul 30;4: 809-16
 21. Kuo JZ, Lai CC, Ong FS, Shih CP, Yeung L, Chen TL, Chen KJ, Wu WC: Central retinal vein occlusion in a young Chinese population: risk factors and associated morbidity and mortality. *Retina.* 2010 Mar; 30 (3): 479-84
 22. Barnett EM, Fantin A, Wilson BS, Kass MA, Gordon MO; Ocular Hypertension Treatment Study Group.: The incidence of retinal vein occlusion in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology.* 2010 Mar; 117(3): 484-8
 23. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P: Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2006 May; 124(5): 726-32
 24. Algvere PV, Epstein D, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A: Intravitreal bevacizumab in central retinal vein occlusion: 18-month results of a prospective clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 2011 Nov-Dec; 21(6): 789-95

25. Banerjee S: A review of developments in the management of retinal diseases. *J R Soc Med.* 2006 Mar; 99(3): 125-7
26. Meyer LM, Schönfeld CL: Fast Resolution of Recurrent Pronounced Macular Edema following Intravitreal Injection of Dexamethasone 0.7 mg. *Case Reports in Ophthalmology* 2011 May; 2(2): 246-50
27. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Shimada K: Visual prognosis and vitreous molecules after vitrectomy for macular edema with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 223-9
28. Salinas-Alamán A, Zarranz-Ventura J, Caire González-Jauregui JM, Sádaba-Echarri LM, Barrio-Barrio J, García-Layana A: Intravitreal bevacizumab associated with grid laser photocoagulation in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2011 Jul-Aug; 21(4): 434-9
29. Gutiérrez JC, Barquet LA, Caminal JM, Mitjana, Almolda SP, Domènech NP, Goita OP, Caso MR, Ginebreda JA. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2008 Dec; 2(4): 787-91
30. Glacet-Bernard A, Atassi M, Fardeau C, Romanet JP, Tonini M, Conrath J, Denis P, Mauget-Faÿsse M, Coscas G, Soubrane G, Souied E: Hemodilution therapy using automated erythrocytapheresis in central retinal vein occlusion: results of a multicenter randomized controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011 Apr; 249(4): 505-12
31. Ramezani A, Entezari M, Moradian S, Kadkhodaei S, Tabatabaei H, Dehsarvi B, Fatehi M, Yaseri M: Intravitreal triamcinolone for acute branch retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011 Apr; 6(2): 101-8
32. Kimoto K, Kubota T: Anti-VEGF Agents for Ocular Angiogenesis and Vascular Permeability. *J Ophthalmol.* 2012; 2012:852183
33. Koss MJ, Pfister M, Koch FH: Inflammatory and angiogenic protein detection in the human vitreous: cytometric bead assay. *J Ophthalmol.* 2011; 2011:459251
34. Preti RC, Ramirez LM, Pimentel SL, Motta AA, Machado CG, Monteiro ML, Takahashi WY: Single intravitreal bevacizumab injection effects on contrast sensitivity in macular edema from branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol.* 2012 Jan-Feb; 75(1): 29-32

35. Al-Latayfeh M, Silva PS, Sun JK, Aiello LP: Antiangiogenic therapy for ischemic retinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jun; 2(6): a006411
36. Kumar B, Gupta SK, Saxena R, Srivastava S: Current trends in the pharmacotherapy of diabetic retinopathy. *J Postgrad Med.* 2012 Apr-Jun; 58 (2): 132-9
37. Azad R, Vivek K, Sharma Y, Chandra P, Sain S, Venkataraman A: Ranibizumab as an adjunct to laser for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Indian Ophthalmol.* 2012 Jul; 60(4): 263-6
38. Cho M, D'Amico DJ: Transconjunctival 25-gauge pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling for chronic macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6:981-9
39. Ogino K, Tsujikawa A, Murakami T, Muraoka Y, Kurashige Y, Yoshimura N: Grid photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab for recurrent macular edema associated with retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 1031-6
40. Chan A, Leung LS, Blumenkranz MS: Critical appraisal of the clinical utility of the dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of macular edema related to branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 1043-9
41. Brand CS: Management of retinal vascular diseases: a patient-centric approach. *Eye (Lond).* 2012 Apr; 26 Suppl 2:S1-16
42. Alasil T, Lee N, Keane P, Sadda S: Central retinal vein occlusion: a case report and review of the literature. *Cases J.* 2009 Jun 3; 2:7170
43. Chen CH, Chen YH, Wu PC, Chen YJ, Lee JJ, Liu YC, Kuo HK: Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema in treatment-naïve cases with a single intravitreal triamcinolone or bevacizumab injection. *Chang Gung Med J.* 2010 Jul-Aug; 33(4): 424-35
44. Ach T, Hoeh AE, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S: Predictive factors for changes in macular edema in intravitreal bevacizumab therapy of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Feb; 248(2):155-9
45. Hayreh SS, Zimmerman MB: Hemicentral retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *Retina* 2012 Jan; 32(1):68-76
46. Kurashige Y, Tsujikawa A, Murakami T, Miyamoto K, Ogino K, Muraoka Y, Yoshimura N: Changes in visual acuity and foveal photoreceptor integrity in eyes with chronic cystoid macular edema associated with retinal vein occlusion. *Retina* 2012 Apr; 32(4): 792-8

47. Labiris G, Katsanos A, Karapetsa M, Mpanaka I, Chatzoulis D: Association between isotretinoin use and central retinal vein occlusion in an adolescent with minor predisposition for thrombotic incidents: a case report. *J Med Case Rep.* 2009 Feb 10; 3:58
48. Drechsler F, Köferl P, Hollborn M, Wiedemann P, Bringmann A, Kohen L, Rehak M: Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment on the retinal gene expression in acute experimental central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res.* 2012; 47(3):157-62
49. Maeda K, Ishikawa F, Ohguro H: Ocular blood flow levels and visual prognosis in a patient with nonischemic type central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2009; 3:489-91
50. Abegg M, Tappeiner C, Wolf-Schnurrbusch U, Barthelmes D, Wolf S, Fleischhauer J: Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema with bevacizumab. *BMC Ophthalmol.* 2008 Sep 29; 8:18
51. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y, Iida M, Ishibashi T: Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Jun; 51(6):3205-9
52. Udaondo P, Garcia-Delpech S, Salom D, Garcia-Pous M, Diaz-Llopis M: Intravitreal pegaptanib for refractory macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5:941-4
53. Bottós JM, Aggio FB, Dib E, Farah ME: Impending central retinal vein occlusion associated with cilioretinal artery obstruction. *Clin Ophthalmol.* 2008 Sep; 2(3): 665-8
54. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG: Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol.* 2008 May; 126(5):692-9
55. Herrero-Vanrell R, Cardillo JA, Kuppermann BD: Clinical applications of the sustained-release dexamethasone implant for treatment of macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5:139-46
56. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter JS, Freund KB, Klein R: Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2009 Feb; 147(2): 298-306

57. Demir M, Oba E, Gulkilik G, Odabasi M, Ozdal E: Intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion: 12-month results. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5:745-9
58. Thapa R, Maharjan N, Paudyal G: Intravitreal bevacizumab in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 12-month results. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6:1057-62
59. Rouvas A, Petrou P, Vergados I, Pectasides D, Liarakos V, Mitsopoulou M, Ladas I: Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for treatment of central retinal vein occlusion: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Dec; 247(12):1609-16
60. Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE, Cushman M, Wong TY: Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Oct; 49(10): 4297-302
61. N. Feltgen: Gefäßverschlüsse. *Ophthalmology Update 2011 – Handbuch Ophthalmologie 2011*
62. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB: Central and hemicentral retinal vein occlusion: role of anti-platelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology.* 2011 Aug; 118(8):1603-11
63. Park DH, Kim IT: Long-term effects of vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina.* 2010 Jan; 30(1):117-24
64. Awdeh RM, Elsing SH, Deramo VA, Stinnett S, Lee PP, Fekrat S: Vision-related quality of life in persons with unilateral branch retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Br J Ophthalmol.* 2010 Mar; 94(3): 319-23
65. Deramo VA, Cox TA, Syed AB, Lee PP, Fekrat S: Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol.* 2003 Sept; 121(9): 1297-302
66. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M: The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond).* 2011 Aug; 25(8): 981-8
67. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M; SCORE Study Research Group: A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with

- standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Archives of Ophthalmology* 2009 Sep; 127(9): 1115-28
68. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Jumper JM, Figueroa M; SCORE Study Investigator Group: SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009 Mar; 116(3): 504-12
 69. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Hartnett ME, Cohen G; Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion Study Investigator Group: Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness outcomes in patients with retinal vein occlusion: SCORE Study report 10. *Ophthalmology* 2011 Feb; 118(2): 345-52
 70. Petrella RJ, Blouin J, Davies B, Barbeau M: Incidence and Characteristics of Patients with Visual Impairment due to Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion in a Representative Canadian Cohort. *J Ophthalmol.* 2012; 2012:723169
 71. Seymenoğlu G, Kayıkçioğlu O, Sahin BÖ: Resolution of vitreomacular traction following intravitreal triamcinolone acetonide injection in an eye with branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 1239-43
 72. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Shimada K: Comparison of the efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for cystoid macular edema with versus without serous retinal detachment in branch retinal vein occlusion: influence on macular sensitivity and morphology. *BMC Ophthalmol.* 2012 Aug 9; 12:39
 73. Glueck CJ, Hutchins RK, Jurantee J, Khan Z, Wang P: Thrombophilia and retinal vascular occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6:1377-84
 74. Chopra R, Chander A, Jacob JJ: Ocular associations of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Mar; 16 Suppl 1:S6-S11
 75. Katsi V, Marketou M, Vlachopoulos C, Tousoulis D, Souretis G, Papageorgiou N, Stefanadis C, Vardas P, Kallikazaros I: Impact of arterial hypertension on the eye. *Curr Hypertens Rep* 2012 Dec; 14(6): 581-90
 76. Kiire CA, Chong NV: Managing retinal vein occlusion. *BMJ.* 2012 Feb 22; 344:e499
 77. Marcucci R, Sofi F, Grifoni E, Sodi A, Prisco D: Retinal vein occlusions: a review for the internist. *Intern Emerg Med.* 2011 Aug; 6(4): 307-14

78. Noergaard MH, Bach-Holm D, Scherfig E, Bang K, Jensen PK, Kiilgaard JF, Stefánsson E, la Cour M: Dorzolamide increases retinal oxygen tension after branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Mar; 49(3): 1136-41
79. Lazo-Langner A, Hawel J, Ageno W, Kovacs MJ: Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Haematologica.* 2010 Sep; 95(9): 1587-93
80. Rehak J, Dusek L, Chrapek O, Fric E, Rehak M: Initial visual acuity is an important prognostic factor in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res.* 2011; 45(4): 204-9
81. DOG, RV, BVA: Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der retinologischen Gesellschaft und Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss, Therapeutische Strategien; 2010
82. Handout zum Minisymposium AAD/WOC. Notwendige Diagnostik und adäquate Therapie bei Gefäßverschlüssen des Auges; 2010.
83. Hansen, Hattenbach, Wolf: Gefäßverschlüsse: Diagnostik und Therapie. AAD 04 Kurs 161
84. Baharivand N, Hariri A, Javadzadeh A, Heidari E, Sadegi K: Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5:1089-93
85. Heimann H, Keller U: Atlas des Augenhintergrundes, Angiografie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall 2010; 132-135
86. Kellner U, Wachtlin J: Retina. Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts. 2008; 207-214
87. Jousseaume A: Retinale Gefäßerkankungen. 2012; 215-224
88. Kanski JJ: Klinische Ophthalmologie. 2007; 599-608
89. Regillo C, Chang TS, Johnson MW, Kaiser PK, Scott IU, Spaide R, Griggs BP. Retina and Vitreous. Basic and Clinical Science Course 2005-2006; 146-156
90. Koizumi H, Ferrara DC, Bruè C, Spaide RF: Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2007 Dec; 144(6): 858-863
91. Luntz MH, Schenker HI: Retinal vascular accidents in glaucoma and ocular hypertension. *Surv Ophthalmol.* 1980 Nov-Dec; 25(3):163-7

92. Lee HB, Pulido JS, McCannel CA, Buettner H: Role of inflammation in retinal vein occlusion *Can J Ophthalmol.* 2007 Feb; 42(1):131-3
93. Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU: Empfehlung für die Durchführung von intravitrealen Injektionen. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschland (BVA). *Klin Monbl Augenheilkd* 2005; 222(5): 390-395
94. Wiederholt M, Leonhardt H, Schmid-Schoenbein H, Hager H: Die Behandlung von Zentralvenenverschlüssen und Zentralarterienverschlüssen mit isovolaemischer Haemodilution. *Klin Monbl Augenheilkd.*1980; 177(2): 157-164
95. Agostini H, Feltgen N, Hansen L: Anti-Angiogenic Therapy in Ocular Disease – Current and Future Strategies. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225: 39-43
96. Rubinstein K, Jones EB: Retinal vein occlusion: long-term prospects: 10 years' follow-up of 143 patients. *Br J Ophthalmol.* 1976 Feb; 60(2):148-50
97. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001 Nov 1; 345(18): 1291-7
98. Wong TY, Mitchell P: The eye in hypertension *Lancet.* 2007 Feb 3;369(9559):425-35
99. Liszka HA, Mainous AG 3rd, King DE, Everett CJ, Egan BM: Prehypertension and cardiovascular morbidity. *Ann Fam Med.* 2005 Jul-Aug; 3(4): 294-9
100. Hayreh SS: Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res.* 2005 Jul; 24(4): 493-519
101. Feltgen N, Pielen A, Hansen L, Bertram B, Agostini H, Jaissle GB, Hoerauf H, Stahl A: Intravitreal Drug Therapy for Retinal Vein Occlusion – Pathophysiological Mechanisms and Routinely Used Drugs. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010; 227: 681-693
102. Ehlken C, Rennel ES, Michels D, Grundel B, Pielen A, Junker B, Stahl A, Hansen LL, Feltgen N, Agostini HT, Martin G: Levels of VEGF but not VEGF165b are increased in the Vitreous of Patients with Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2011 Aug; 152(2): 298-303
103. Feltgen N, Agostini H, Hansen L: Surgical treatments for retinal vein occlusion. *Ophthalmologie.* 2007 Apr;104(4):279-8
104. Clemens S.: Mündliche Mitteilung, 2014

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. Clemens und Frau Oberarzt Dr. med. Herfurth für die Überlassung des interessanten Themas und die mir jederzeit gewährten konstruktiven Anregungen sowie die freundliche Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank für die Beratung und Unterstützung bei allen benötigten Korrekturen und hilfreiche Kritik gilt Frau Oberarzt Dr. med. Hübner.

Wertvolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung erhielt ich von Dr. Zbigniew Szych der Pommerschen Medizinischen Universität in Stettin, bei dem ich mich hiermit auch herzlich bedanken möchte.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift